

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. Dezember 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/113495 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 205/08**,
C07C 235/34, 233/20, C07F 7/02, C07C 237/20

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JENDRALLA, Heiner** [DE/DE]; Ciolfstrasse 11, 65931 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/005497

BILLEN, Guenter [DE/DE]; Goethestrasse 6, 65527 Niedernhausen (DE). **FRICK, Wendelin** [DE/DE]; Schornmühlstrasse 3, 65510 Hünstetten-Beuerbach (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Mai 2005 (20.05.2005)

JUNKER, Bernd [DE/DE]; Joseph-Haydn-Strasse 32, 65812 Bad Soden (DE). **WOLLMANN, Theodor, Andreas** [DE/DE]; Im Heideck 11, 65796 Hattersheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Anwalt: **ISENBRUCK, Günter**; Isenbruck Bösl Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 025 072.3 21. Mai 2004 (21.05.2004) DE

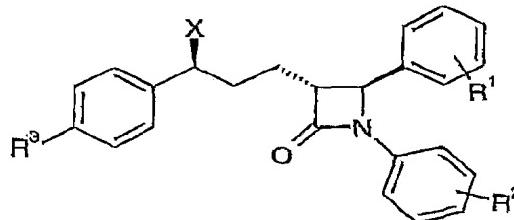
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65926 Frankfurt am Main (DE).

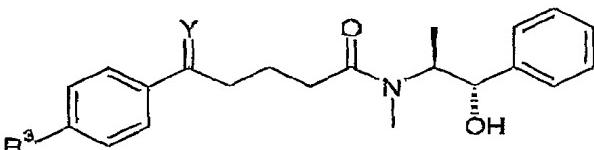
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATIVES

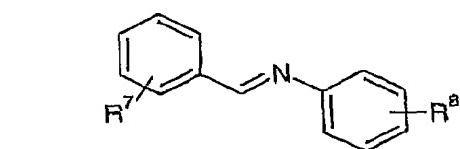
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DIPHENYL-AZETIDINON-DERIVATEN



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing diphenyl azetidinone derivatives of general formula (I) or forms protected in the substituents X, R¹ and/or R², wherein the symbols, substituents, and indices have the following designations: X = H, OH; R¹ = OH, OCH₃; R² = F, CH₂CH₃, CH₂NHR⁴; R³ = H, F; R⁴ = H, CO-(CH₂-)_nCO-R⁵, CO-(CH₂-)_nNHR⁶; n = whole numbers from 4 to 16; R⁵ = OII, NH-CH₂-[CH(OH)-]_mCH₂OII; R⁶ = II, CO-[CH(OH)-]_mCH₂OH; and m = whole numbers from 1 to 5. According to said method, novel compounds of general formula (II), wherein Y = H, H, OH; H, OAc; H, OSi(alkyl)_o(aryl)_p where o, p = 0, 1, 2 or 3 and o + p = 3; H, OTHP; H, OC(Aryl)₃; H, OCH₂OAlkyl; H, OCH(OAlkyl)CH₃; H, OAlkyl; H, OCH₂aryl; Oalkyl, Oalkyl; and cyclic ketone acetyl such as O-(CH₂-)_q-O where q = 2 or 3, are reacted with imines of general formula (III) wherein R⁷ = R¹ and O protective groups and R⁸ = e.g. R².

(57) Zusammenfassung: In dem Verfahren zur Herstellung von Diphenyl-azetidinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I) oder in den Substituenten

X, R¹ und/oder R² geschützten Formen, (I) in der die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben, X = H, OH; R¹ = OH, OCH₃; R² = F, CH₂CH₃, CH₂NHR⁴; R³ = H, F; R⁴ = H, CO-(CH₂-)_nCO-R⁵, CO-(CH₂-)_nNHR⁶; n = ganze Zahlen von 4 bis 16; R⁵ = OH, NH-CH₂-[CH(OH)-]_mCH₂OH; R⁶ = H, CO-[CH(OH)-]_mCH₂OH und m = ganze Zahlen von 1 bis 5 werden Verbindungen der allgemeinen Formel (II), die neu sind, (II) mit der Bedeutung von Y = H, H, OH; H, OAc; H, OSi(Alkyl)_o(Aryl)_p mit o, p = 0, 1, 2 oder 3 und o + p = 3; H, OTHP; H, OC(Aryl)₃; H, OCH₂OAlkyl; H, OCH(OAlkyl)CH₃; H, OAlkyl; H, OCH₂Arlyl; OAlkyl, OAlkyl; cyclisches Ketal wie O-(CH₂-)_q-O mit q = 2 oder 3 mit Iminen der allgemeinen Formel (III) mit R⁷ = R¹ und zusätzlich OSchutzgruppe und R⁸ = z. B. R², umgesetzt.

WO 2005/113495 A1



CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,

PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

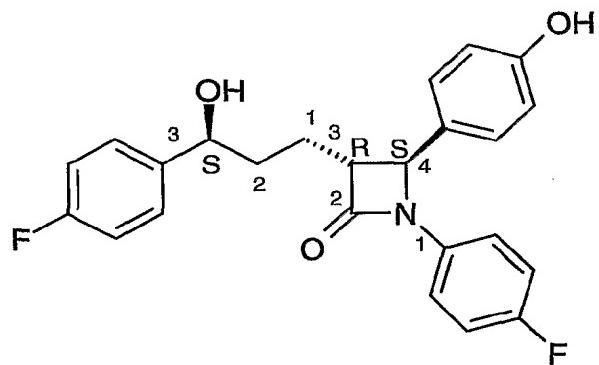
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- 1 -

Verfahren zur Herstellung von Diphenyl-azetidinon-Derivaten

Die Erfindung betrifft die Herstellung von 1,4-Diphenyl-azetidinon-Derivaten durch Cyclisierung von bestimmten β -Amino-carbonsäureamiden bzw. β -Amino-carbonsäureestern.

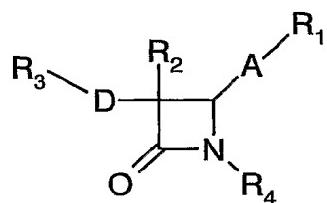
Ezetimibe als bekannter Vertreter dieser Verbindungen blockiert die Resorption von Cholesterin aus dem Darm, so dass bei Patienten sowohl niedrigere LDL-Werte als auch weniger Triglyceride beobachtet werden. Dabei handelt es sich um das 1-(4-Fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon der nachfolgenden Formel (siehe Anspruch 8 in EP 0 720 599 B1).



Zu dieser Verbindung selbst, einigen chemischen Abwandlungen, ihrer Herstellung nach verschiedenen Verfahrensvarianten und ihrem therapeutischen Einsatz zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie sind u. a. die folgenden Druckschriften erschienen, wobei beispielsweise versucht worden ist, chemische Abwandlungen vergleichbarer therapeutischer Wirkung, aber mit geringerer intestinaler Resorption aufzufinden.

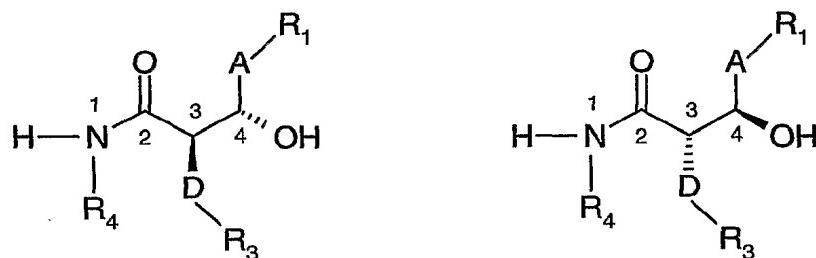
In der EP 0 524 595 A1 werden chemische Abwandlungen zu Ezetimibe der allgemeinen Formel

- 2 -



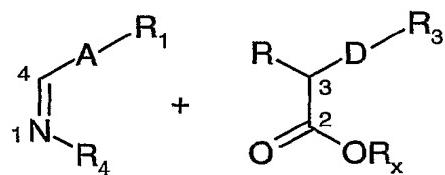
beschrieben, die u.a. in 3-Stellung des Azetidinon-Rings noch einen zweiten Substituenten (R_2), zwischen dem Phenylring in 4-Stellung des Azetidinon-Rings und dem Ring noch verbindende Molekülteile (A) und statt der Fluorgruppen an den Phenylringen (R_3 , R_4) keine oder andere Substituenten tragen können. Die Synthese der Verbindungen verläuft (z. B. bei $R_2 = H$) entweder

durch Cyclisierung von Hydroxyamiden der allgemeinen Formeln



mit z.B. Trialkylphosphin/Dialkylazodicarboxylat, einem Phasentransfer-Katalysator, Dialkylchlorophosphat/Tetra-n-butylammonium-hydrogensulfat oder Dichlorbenzoylchlorid/NaH, oder

durch Umsetzung von Estern (R_x ist z. B. Alkyl) der nachstehenden allgemeinen Formel mit Iminen in Gegenwart von starken Basen,

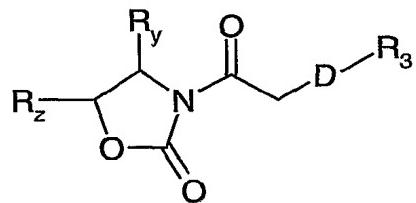


oder

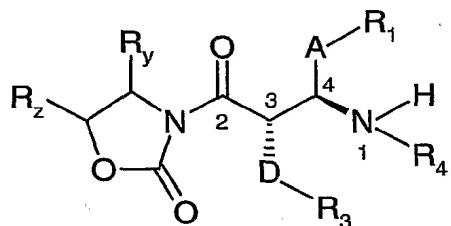
durch eine vergleichbare Umsetzung, aber mit einem anderen Carbonsäurederivat, z.B. einem Säurechlorid oder gemischtem -anhydrid (statt OR_x dann z.B. 2-oxy-N-methylpyridiniumiodid), oder

- 3 -

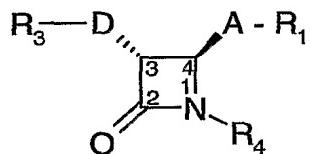
durch Abwandlung der Herstellung der obigen Hydroxyamide in der (Vor-)Stufe der Verbindung der allgemeinen Formel



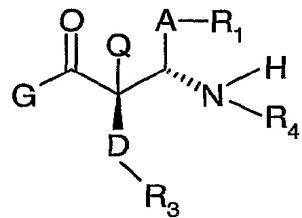
(R_y, R_z sind z.B. unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)Alkyl, Phenyl, Benzyl) durch Umsetzung mit einem der vorstehend definierten Imine R₁-A-CH=N-R₄ in Gegenwart von TiCl₄ und TMEDA (Tetramethyl-ethylendiamin) zu



und der weiteren Umsetzung mit Na- oder Li-bistrimethylsilylamid zum

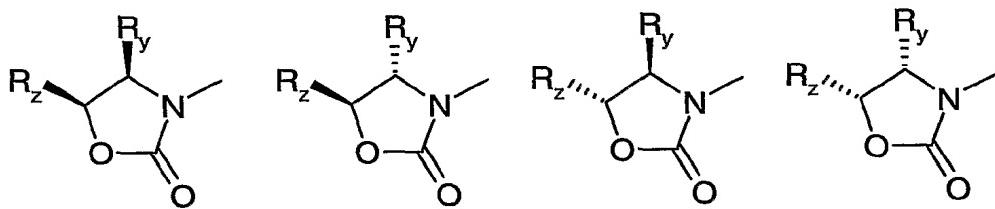


Aus der EP 0 707 567 B1 ist ein spezielles Verfahren zur Herstellung solcher Azetidinon-Derivate bekannt, bei dem (Q = H oder z. B. Alkyl)



in geeigneter Weise geschützte β-(substituierte-Amino-)imide der vorstehenden Formel, wobei G- u.a. einen der nachfolgenden Reste bedeutet,

- 4 -



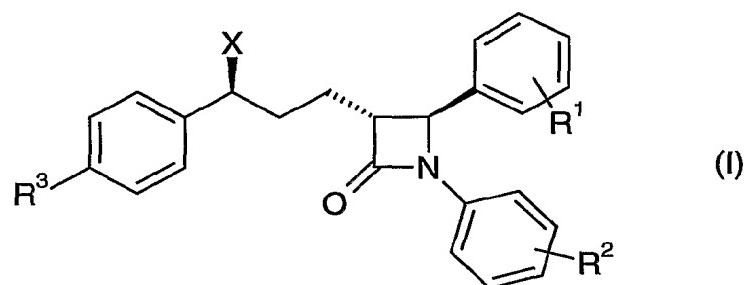
mit einem Silylierungsmittel und einem Fluoridionen-Katalysator als Cyclisierungsmittel oder einem Salz der chiralen Verbindung (G^+ -Salz) umgesetzt werden, insbesondere mit Bis(trimethylsilyl)acetamid und Tetra-n-butylammoniumfluorid.

Weitere Verbindungsabwandlungen von Diphenyl-azetidinon-Derivaten sind beispielsweise in der WO 02/50027 beschrieben, wobei dort mindestens einer der Substituenten an den 3 im Molekül vorhandenen Phenylresten ein (C_1 - C_{30})Alkylen-(LAG)-Rest ist, in dem ein oder mehrere C-Atome des Alkylenrests durch z.B. -O-, -CH=CH- oder -NR- [R=H, (C_1 - C_6)Alkyl, (C_1 - C_6)Alkylen-phenyl] ersetzt sein können und LAG z.B. einen Zucker-, Dizucker-, Trizucker, Aminosäure- oder Oligopeptid-Rest bedeutet.

Ein Nachteil dieses Verfahrens ist der Einsatz großer Mengen an Silylierungsmitteln wie N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamid, da in der Aufarbeitung Acetamid entsteht, das als krebserzeugend eingestuft ist. Außerdem ist während der Additionsreaktionsstufe unter Einsatz von Enolat und Imin die Diastereoselektivität eher mäßig, wodurch zusätzliche Trennstufen notwendig sind.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine weitere Synthesevariante für die vorstehend genannten Verbindungen aufzuzeigen, die auch stereospezifisch und in hoher Ausbeute durchgeführt werden kann, und solche Hilfs-Reagentien benötigt, die möglichst wenig toxisch sind, so dass sie auch bei einer technischen Realisierung keine größeren Arbeitsplatzprobleme aufwirft.

Eine Lösung ist dann ein Verfahren zur Herstellung von Diphenyl-azetidinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I),



- 5 -

in der die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben,

$X = H, OH$

$R^1 = OH, OCH_3$

$R^2 = F, CH_2CH_3, CH_2NHR^4$

$R^3 = H, F$

$R^4 = H, CO-(CH_2)_nCO-R^5, CO-(CH_2)_nNHR^6$

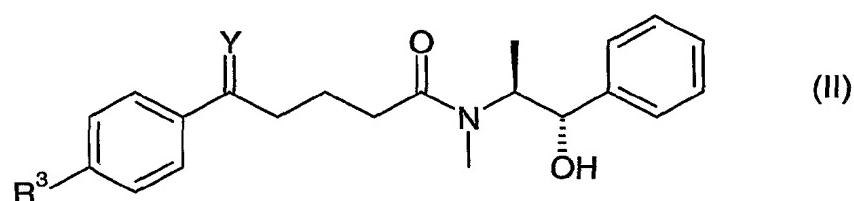
$n = \text{ganze Zahlen von 4 bis 16}$

$R^5 = OH, NH-CH_2-[CH(OH)-]_mCH_2OH$

$R^6 = H, CO-[CH(OH)-]_mCH_2OH$

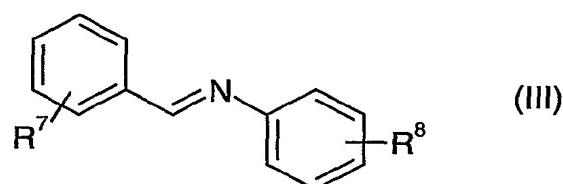
$m = \text{ganze Zahlen von 1 bis 5}$

bei dem Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



mit der Bedeutung von $Y = H, H; H, OH; H, OAc; H, OSi(Alkyl)_o(Aryl)_p$ mit $o, p = 0, 1, 2$ oder 3 und $o + p = 3$; $H, OTHP$ (THP bedeutet die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe); $H, OC(Aryl)_3$; $H, OCH_2OAlkyl$; $H, OCH(OAlkyl)CH_3$; $H, OAlkyl$; H, OCH_2Aryl ; $OAlkyl$, $OAlkyl$; cyclisches Ketal wie $O-(CH_2)_q-O$ mit $q = 2$ oder 3

mit Iminen der allgemeinen Formel (III)

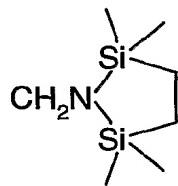


mit

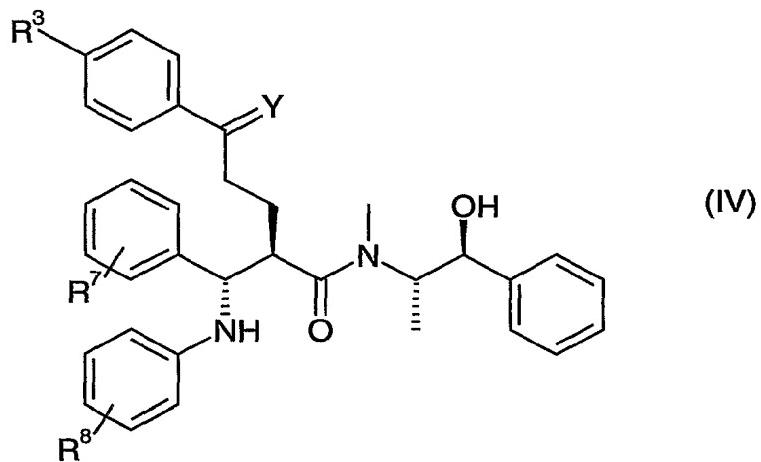
$R^7 = R^1$ und zusätzlich OSchutzgruppe

$R^8 = R^2, CH_2N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO_2CH_2(C_6H_5), CH_2N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO_2\text{tert.Butyl}, CH_2N=CH(C_6H_5), CH_2N=CH(C_6H_4-pOCH_3), CH_2N=CH[C_6H_4(R^4)]$ und

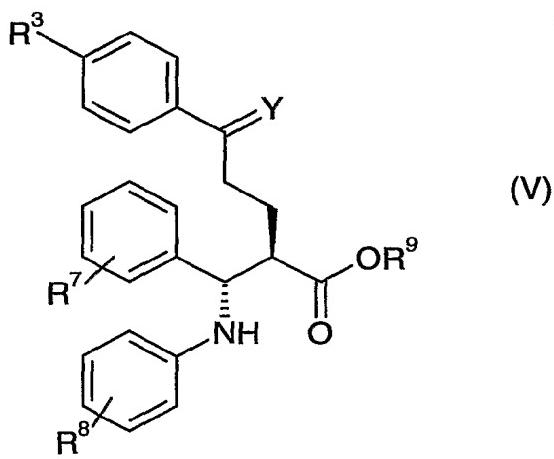
- 6 -



wobei Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV)

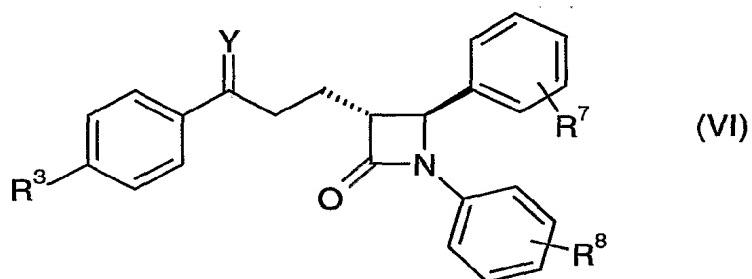


entstehen, wonach diese Aminoamide der allgemeinen Formel (IV) gegebenenfalls in Ester, gemischte Anhydride oder Aktivester der allgemeinen Formel (V) umgewandelt werden,



wobei zwischenzeitlich die Stufe der Carbonsäure mit R9 = H entstehen kann, und wobei R9 = (C1-C4)Alkyl, CO(C1-C4)Alkyl, COO(C1-C4)Alkyl, SO2Aryl bedeutet, und wonach anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder gegebenenfalls (V) zum Lactam der allgemeinen Formel (VI) cyclisiert werden,

- 7 -



und gegebenenfalls abschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) entschützt und/oder zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden.

Eine als typisch – einschließlich der Vorstufen – anzusetzende Reaktionsfolge ist exemplarisch nachstehend dargestellt. 5-(4-Fluoro-phenyl)-5-oxo-pentansäuremethylester (VII) kann, wie in Tetrahedron (Band 49, Seite 3193 – 3202, 1993) beschrieben, aus Fluorbenzol hergestellt werden.

Im nachfolgenden Schritt wird die Ketogruppe mittels eines chiralen Reduktionsmittels zum Alkohol (VIII), dem S-Enantiomer, reduziert. Dabei können alle dem Fachmann bekannten Methoden eingesetzt werden. Beispiele hierfür sind die (R)-Methyl-CBS-katalysierte Reduktion mit Boran-Dimethylsulfid Komplex oder Boran-Tetrahydrofuran Komplex (siehe z.B. WO 00/34240) und die Ruthenium(II)-katalysierte asymmetrische Hydrierung (analog zu J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 2521 bis 2522). Dariüber hinaus wurde gefunden, dass man außerdem die von einem chiral komplexierten Kupfer(I)-hydrid katalysierte enantioselektive Hydrosilylierung [zum Prinzip siehe B. Lipshutz et al, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 8779 bis 8789] anwenden kann.

Diese asymmetrische Hydrosilylierung hat bei der im erfindungsgemäßen Verfahren konkret vorliegenden Eduksituation [δ -Ketoester (VII), weiter unten], sowie unter den Aspekten von Durchführbarkeit, Umweltverträglichkeit und Ökonomie im industriellen Maßstab, eine Reihe von Vorteilen gegenüber der Oxazaborolidin-katalysierten Reduktion mit Boran-Komplexen und gegenüber der asymmetrischen Hydrierung. Das bevorzugte Reduktionsmittel Poly(methylhydrosiloxan) = (PMHS) ist im industriellen Maßstab sehr preisgünstig (billigstes bekanntes Silan), wenig flüchtig (Sdp. >177°C), in der Handhabung ungefährlich und gut umweltverträglich. Im Gegensatz dazu ist der Boran-THF- oder -DMS Komplex deutlich teurer, wesentlich stärker flüchtig, die sichere technische Handhabung erfordert einen Aufwand und diese Stoffe sind erheblich umweltbelastend. Der Einsatz der Boran-Komplexe in der Produktion erfordert z. B. eine kontinuierliche Abluftverbrennungsanlage, da sowohl das Boran selbst, als auch das Dimethylsulfid stark geruchsbelästigend sind. Darüberhinaus

- 8 -

ist die Reduktion mit Boran-Komplexen während der verschiedenen Phasen des Reaktions- und Aufarbeitungsverlaufs von der Bildung von Wasserstoff begleitet. Damit es in den Rohren zur Abluftverbrennungsanlage nicht zu Knallgas-Explosionen kommen kann, müssen ständig große Stickstoffmengen zugespeist werden, damit die Explosionsgrenze zuverlässig nicht erreicht werden kann. Darüber hinaus ist die kommerzielle (R)-Methyl-CBS-Lösung teuer und die Reaktion ist nur mäßig katalytisch.

Die klassische Corey-Prozedur, wie sie weiter unten in Beispiel 1 der vorliegenden Anmeldung zur Anwendung kommt, erfordert typischerweise 2 bis 5 mol% des Oxazaborolidin-Katalysators, d.h. sie erfolgt bei einem Substrat/Katalysator-Verhältnis von 20 bis 50 zu 1 ($S/C = 20:1$ bis $50:1$). In der Literatur zu CBS-katalysierten Reduktionen werden keine Beispiele mit $S/C > 100$ beschrieben. Demgegenüber belegen die Beispiele 32 und 33, dass mit Liganden wie BINAP bei der asymmetrischen Hydrosilylierung nach Lipshutz mit einem Substrat/Ligand-Verhältnis von 3660 ($S/L = 3660$) der Alkohol (VIII) in hoher chemischer und optischer Ausbeute erhalten wird.

Weiterhin ist vorteilhaft, dass die asymmetrische Hydrosilylierung bei hoher Konzentration im Lösungsmittel Toluol gelingt (siehe Beispiele 32 und 33), während die CBS-Reduktion üblicherweise bei größerer Verdünnung und in technisch weniger wünschenswerten Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder THF durchgeführt wird.

Der Vorteil der asymmetrischen Hydrosilylierung gegenüber Noyori's asymmetrischer Ru(II)-katalysierter Hydrierung (R. Noyori et al, J. Am. Chem. Soc. 2003, *125*, 13490; J. Am. Chem. Soc. 2002, *124*, 6508; Angew. Chem. 2001, *113*, 40) besteht hauptsächlich in den geringen Katalysatorkosten. Die asymmetrische Hydrosilylierung verläuft über einen chiral komplexierten CuH-Katalysator der in situ aus einem preiswerten Kupfer(I)-salz (z.B. CuCl), dem Liganden und dem Silan, bevorzugt PMHS, im Reaktions-Lösungsmittel (z.B. Toluol) entsteht. Insofern spielen die Katalysatorkosten, unabhängig vom erzielten S/C-Verhältnis, nur eine untergeordnete Rolle, solange das S/L-Verhältnis akzeptabel hoch ist. Im Gegensatz dazu wird der Ruthenium-Präkatalysator für die asymmetrische Noyori-Hydrierung eines nicht-chelatisierenden Arylketons aus einer geeigneten Ruthenium(II)-Verbindung, einem optisch reinen Diamin und einem optisch reinen Diphosphan hergestellt. Jede dieser drei Komponenten und die Herstellung des Präkatalysators sind teuer.

Die Synthese von δ -Hydroxy-Pseudoephedrinamiden der allgemeinen Formel (II) [$Y = H$, OH] via asymmetrischer Hydrosilylierung der Keto-Gruppe geeigneter δ -Ketoester, z.B. (VII), ist darum eine der bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

- 9 -

Die asymmetrische Hydrosilylierung kann im Temperaturbereich von -78 bis +30°C, bevorzugt bei -50°C bis +10°C, besonders bevorzugt bei -20°C bis 0°C durchgeführt werden. Alle aprotischen Lösungsmittel, die inert gegenüber dem eingesetzten Silan sind, können prinzipiell eingesetzt werden, bevorzugt ist die Klasse der Ether, sowie chlorierte, gesättigte oder aromatische Kohlenwasserstoffe, besonders bevorzugt Toluol, THF, Fluorbenzol, Chlorbenzol, Dichlormethan, Cyclohexan, Heptan oder Pentan, insbesondere Toluol. Als (über)stöchiometrisches Reduktionsmittel fungiert ein Silan wie Polymethylhydrosiloxan (PMHS), Diphenylmethylsilan (Ph_2MeSiH), Diphenylsilan (Ph_2SiH_2), Phenylsilan (PhSiH_3), Tetramethyldisiloxan (TMDS), tert.-Butyl-dimethyl-silan (TBS-H), Triethylsilan (TES-H), bevorzugt PMHS, Ph_2MeSiH oder TMDS, besonders bevorzugt PMHS. Das Silan wird im Überschuß bezogen aufs Edukt eingesetzt, bevorzugt 1,2 bis 6,0 Äquiv., besonders bevorzugt 2,0 bis 5,0 Äquiv..

Bei der katalytisch aktiven Spezies handelt es sich wahrscheinlich um einen Chelatkomplex von Kupfer(I)-hydrid mit einem chiralen Diphosphan. Diese katalytische Spezies wird bevorzugt in situ im Reaktionsgemisch aus einer geeigneten Kupferverbindung, einer starken Base, einem chelatisierenden chiralen Diphosphan und dem Silan erzeugt. Als Kupferverbindung werden bevorzugt CuCl , CuCl_2 , CuF_2 , oder Stryker-Reagenz $[(\text{PPh}_3)\text{CuH}]_6$ eingesetzt, besonders bevorzugt CuCl oder Stryker-Reagenz. Die Kupferverbindung wird in einer Menge von 0,01 mol% bis 10 mol% bezogen auf das Edukt (Keton) eingesetzt, bevorzugt in einer Menge von 0,1 mol% bis 3 mol%, besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 1,0 mol%.

Bei der starken Base handelt es sich bevorzugt um ein Alkali-alkoholat oder um Alkali-hexamethyldisilazan, besonders bevorzugt um Natrium-tert.-butanolat, Natrium-methanolat oder NaHMDS. Die Base wird gegenüber der Kupferverbindung entweder äquimolar oder im Überschuß eingesetzt, bevorzugt 1,0 bis 10,0 Äquiv., besonders bevorzugt 1,0 bis 6,0 Äquiv. bezogen auf die Kupferverbindung.

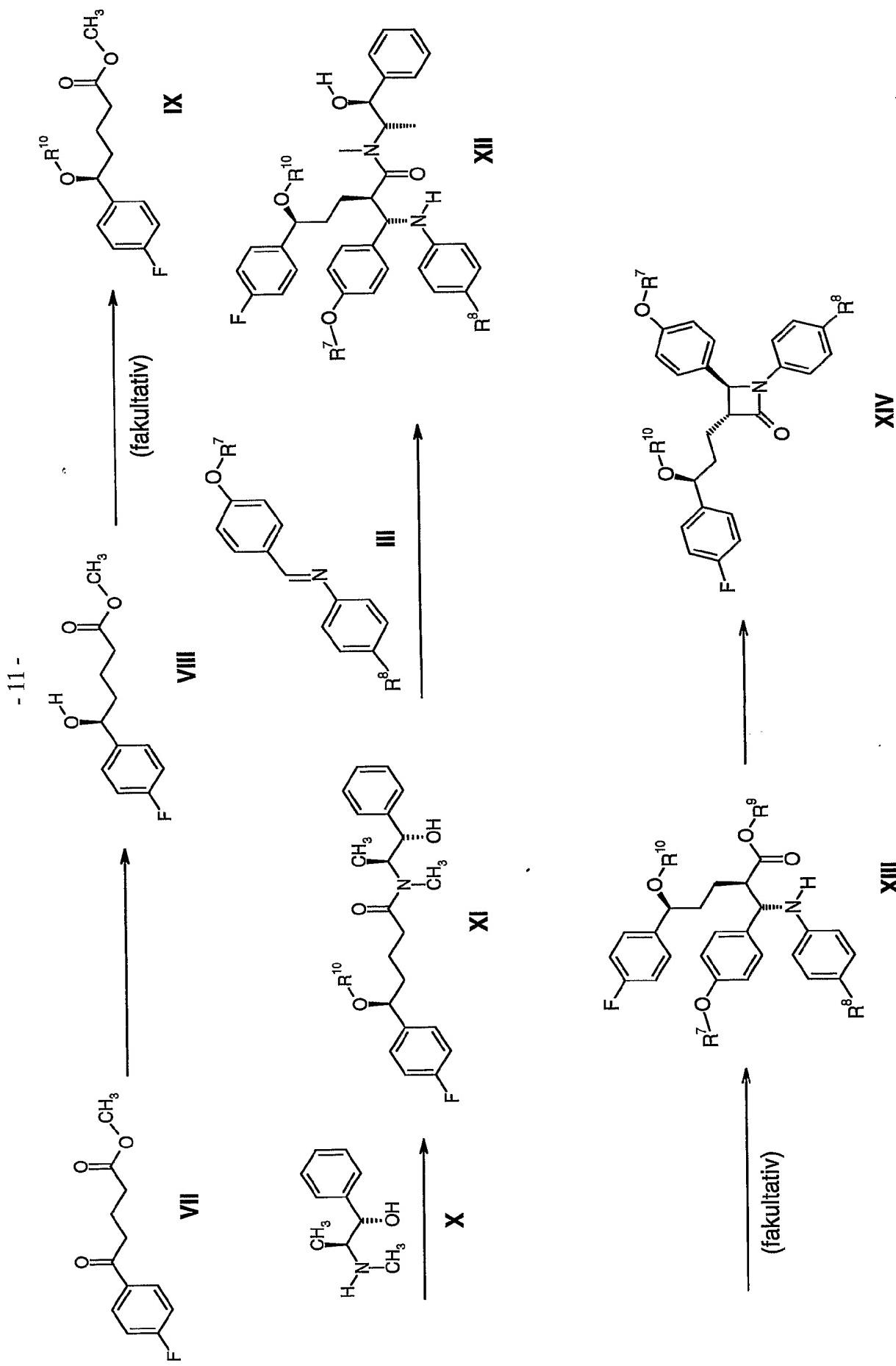
Als Ligand wird ein chirales, chelatisierendes Diphosphan eingesetzt, wobei die Enantioselektivität der katalytischen Hydrosilylierung und die Produktivität des Katalysators oft umso höher ist, je kleiner der Diederwinkel im chiralen Diphosphan ist. Bevorzugte Liganden stammen aus den Diphosphan-Klassen BINAP, DuPHOS, FerroTANE, JOSIPHOS, WALPHOS, BITIANP, BIPHEMP, MeO-BIPHEP und SEGPHOS. Besonders bevorzugte Liganden sind BINAP, $\text{Cy}_2\text{PF-PCy}_2$, BITIANP, 5-Xyl-MeO-BIPHEP, 4-MeO-3,5-DTBM-MeO-BIPHEP, DM-SEGPHOS, DTBM-SEGPHOS, ganz besonders bevorzugt 5-Xyl-MeO-BIPHEP, 4-MeO-3,5-DTBM-MeO-BIPHEP, DM-SEGPHOS, DTBM-SEGPHOS.

- 10 -

Das Verhältnis von Substrat (Keton) zu Ligand (chirales Diphosphan) beträgt S/L = 100 bis 500000, bevorzugt 500 bis 100000, besonders bevorzugt 5000 bis 50000. Während die Chelatisierung durch den Diphosphan-Liganden die CuH-Spezies stabilisiert, ist der freie, unkomplexierte Anteil des CuH thermisch instabil. Im besonders bevorzugten Temperaturbereich von -20°C bis 0°C kann man darum bei mehrstündigen Reaktionszeiten häufig graduelle, fortschreitende Zersetzung des freien CuH-Anteils unter Bildung schwarzer Partikel beobachten. In einer bevorzugten Variante der Methode unterdrückt man diese Zersetzung, indem man die *in situ* Herstellung des CuH (z.B. aus CuCl) in Gegenwart von einem Äquivalent Triphenylphosphin bezogen auf CuH durchführt, oder alternativ vorgeformtes Stryker-Reagenz als Prækatalysator einsetzt. Der dann zunächst vorliegende CuH–PPh₃–Komplex ist thermisch im Bereich -20°C bis 0°C stabil, begeht unter diesen Bedingungen aber keine signifikante Reduktion von Ketogruppen. Erst wenn diese „Lagerform von CuH“ auf die wenigen chiralen Diphosphan-Moleküle im Reaktionsgemisch trifft, entsteht durch Umkomplexierung der chirale, hochreaktive CuH-Komplex, der in einer Liganden-beschleunigten Reaktion die Ketogruppen zu optisch aktiven Alkoholen reduziert.

In Abhängigkeit vom eingesetzten Silan, von den Reaktions- und den Aufarbeitungsbedingungen kann die asymmetrische Hydrosilylierung des Ketons so geführt werden, dass man als Reaktionsprodukt entweder direkt den freien, optisch aktiven Alkohol isoliert, oder aber dessen Silylether, den man anschließend wahlweise zum freien Alkohol entschützen kann, oder aber in der geschützten Form weiter umsetzen kann. Verwendung von PMHS und direkte Isolierung des freien, optisch aktiven Alkohols liefert häufig die besseren Ergebnisse und ist darum bevorzugt. Die Verwendung anderer Silane, z. B. TBS-H oder TES-H, gefolgt von der Isolierung des tert.-Butyldimethylsilyl ethers bzw. des Triethylsilyl ethers des chiralen Alkohols gehört aber ebenfalls zu den Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung.

Die erhaltene Hydroxygruppe kann anschließend fakultativ geschützt werden ($R^{10} = H$ -Atom oder Schutzgruppe, letztere z.B. Ac, Si(Alkyl)_o(Aryl)_p mit o, p = 0, 1, 2 oder 3 und o + p = 3). Bevorzugt sind dabei Silylschutzgruppen, die Trityl-, die THP-, die 1-Ethoxyethyl- und die Alkoxyethyl-Schutzgruppen, besonders bevorzugt sind die tert. Butyldimethylsilylgruppe, die Trityl-, die THP- und die Ethoxymethyl-Gruppe. Die Einführung der Schutzgruppen erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, wie sie z. B. in „Protective Groups in Organic Synthesis“ Third Edition [T. W. Green, P. G. M. Wuts (Herausgeber), John Wiley & Sons, Inc., 1999] beschrieben sind.



- 12 -

Anschließend wird der Ester (IX) mit (+)-(1S,2S)-Pseudoephedrin (X) in das Amid (XI) umgewandelt. Dabei können alle dem Fachmann bekannten Methoden eingesetzt werden. Beispiele hierzu sind von A.G. Myers et al beschrieben in J. Am. Chem. Soc. (1997, Band 119, Seiten 6496 – 6511, 656 - 673) und in Organic Synthesis (1999, Band 76, Seiten 57 bis 76).

Eine zuverlässige und milde, jedoch mehrstufige Methode zur Umwandlung des Esters (IX) ins Amid (XI) besteht darin, den Methylester zunächst zur freien Carbonsäure zu hydrolyseren, letztere dann mit ca. 1,0 Äquivalenten eines geeigneten Carbonsäurechlorids, z. B. Pivalinsäurechlorid, oder eines Chlorameisensäureesters, z.B. Chlorameisensäureisobutylester, in Gegenwart einer geeigneten Base, bevorzugt ca. 2,2 Äquivalente der Base Triethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt Dichlormethan, Aceton oder Toluol bei ca. 0°C, zum gemischten Anhydrid umzusetzen, welches dann, bevorzugt in einer Eintopfreaktion bei ca. 0°C, bei Zusatz von ca. 1,0 Äquiv. (+)-(1S,2S)-Pseudoephedrin (X) zum Amid (XI) abreagiert.

Außerdem kann das Amid (XI) auch einstufig durch direkte Kondensation von Ephedrin mit dem Methylester (IX) unter basischen Bedingungen gemäß einer der beiden folgenden Varianten gewonnen werden. In der ersten Variante wird (+)-(1S,2S)-Pseudoephedrin [1,0 bis 1,2 Äquiv. bezogen auf den Ester (IX)] in einem geeigneten Lösungsmittel, bevorzugt aus der Klasse der Ether, besonders bevorzugt in THF, in Gegenwart von wasserfreiem Lithiumchlorid (ca. 2 Äquiv.), mit n-Butyllithium-Lösung (2,5 bis 10 M in Hexanen, 0,1 bis 1,0 Äquiv. bezogen auf Pseudoephedrin, bevorzugt 0,2 bis 0,6 Äquiv., besonders bevorzugt 0,25 bis 0,4 Äquiv.) im Temperaturbereich von -78 bis +20°C, bevorzugt bei -20°C bis +10°C, besonders bevorzugt bei -5°C bis +5°C, deprotoniert. Dann wird eine Lösung von 1,0 Äquiv. des Methylesters (IX), bevorzugt im gleichen Lösungsmittel, zugetropft und man lässt das Reaktionsgemisch im Temperaturbereich von -20°C bis +40°C, bevorzugt bei 0°C bis +25°C, besonders bevorzugt bei +15°C bis +25°C weiter röhren. Es wird angenommen, dass diese einstufige Synthese des Pseudoephedrinamids (XI) auf einer ursprünglichen Umesterungsreaktion des Methylesters mit der sekundären Hydroxygruppe des Pseudoephedrins, gefolgt von intramolekularer O → N Acylverschiebung, beruht.

In einer alternativen zweiten Variante werden anstatt n-Butyllithium substöchiometrische Mengen Natriummethanolat oder Lithiummethanolat zur Deprotonierung des Pseudoephedrins eingesetzt. Bevorzugt werden 0,2 bis 0,6 Äquiv. NaOMe bzw. LiOMe bezogen auf Pseudoephedrin verwendet, besonders bevorzugt 0,4 bis 0,5 Äquiv..

- 13 -

Die übrigen Reaktionsparameter entsprechen der oben beschriebenen ersten Variante. Die erste und die zweite Variante liefern in der Regel vergleichbare Ausbeuten an Amid (XI).

Der für die nachfolgende Addition erforderliche Iminbaustein (III) wird nach bekannten Methoden aus dem entsprechenden Anilinderivat und Aldehyd erhalten. Dabei kann das bei der Reaktion entstehende Wasser zum Beispiel durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt werden.

Aus dem Amid (XI) wird mit den entsprechenden Basen das Enolat hergestellt und dieses an das Imin (III) addiert. Dabei erhält man Mannich-Produkte (XII). Allgemeine Beispiele hierfür sind beschrieben in J. Org. Chem. (2001, Band 66, Seite 9030 – 9032), Organic Letters (2001, Band 3, Seite 773 – 776 und 2000, Band 2, Seite 3527 - 3529). Die Umwandlung des Amids (XI) ins Mannich-Produkt (XII) ist eine Eintopfreaktion, bei der 2 bis 4 Phasen durchlaufen werden, die im folgenden beschrieben werden. Alle Phasen der Reaktion werden in einem ziemlich polaren Lösungsmittel mit Ethereigenschaften durchgeführt, das gute Löslichkeitseigenschaften für Lithiumsalze und gute Stabilität gegenüber Lithiumbasen aufweisen muß. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Diethoxymethan (DEM, Formaldehyddiethylacetal), 1,1-Dimethoxymethan (Methylal), Diglyme (Diethylenglykol-dimethylether), Triglyme (Triethylenglykoldimethylether) und Dichlormethan. Besonders bevorzugt sind Tetrahydrofuran und Diethoxymethan, insbesondere Tetrahydrofuran. Die Addition des Enolats von Amid (XI) als Imin (III) erfolgt bei der gewünschten Reaktionstemperatur von –10°C bis +40°C nur dann mit ausreichender Geschwindigkeit und weitgehend vollständig, wenn das Reaktionsmedium weitgehend mit einem wasserfreien Lithiumsalz, bevorzugt Lithiumchlorid, gesättigt ist. Dieser Zustand wird bei den besonders bevorzugten Lösungsmitteln im genannten Temperaturbereich erzielt, wenn das Reaktionsgemisch ca. 3 bis 8 Äquivalente des Lithiumsalzes bezogen aufs Amid (XI), bevorzugt 4 bis 6,5 Äquivalente, enthält. Es ist unkritisch, ob das Lithiumsalz erst zur Enolataddition ans Imin (Stadium 4) ins Reaktionsgemisch eingebracht wird, oder ob man es bereits früher zusetzt, so dass es bereits in den Phasen 1, 2 oder 3 anwesend ist.

Phase 1 [Gewinnung der Lithiumbase]: Als Basen sind Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan Lithiumsalz (LiHMDS, Bis-trimethylsilyl-lithiumamid) geeignet. Bevorzugt ist LDA. Es können entweder die kommerziell erhältlichen Basen eingesetzt werden, oder man verwendet die *in situ* durch Zugabe eines knappen Äquivalents n-BuLi-Lösung zur Lösung von Diisopropylamin bzw. 1,1,1,3,3,3-

Hexamethyldisilazan (HMDS, Bis-trimethylsilyl-amin) erhältlichen Lithiumbasen. Bei der in situ Erzeugung der Lithiumbase wird die Lösung des Amins in einem der oben genannten trockenen Lösungsmittel mit Ethereigenschaften, besonders bevorzugt THF, unter Inertgas in einem gut getrockneten Reaktionsgefäß vorgelegt. In dieser Lösung kann optional bereits das in Phase 4 benötigte Lithiumsalz, bevorzugt Lithiumchlorid, gelöst/partiell suspendiert sein. 0,92 bis 0,99 Äquivalente, bezogen aufs Amin, einer 1,5 bis 10,0 molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan, bevorzugt ca. 0,95 Äquivalente einer ca. 2,5 molaren Lösung, werden bei -78°C bis +10°C, bevorzugt bei -30°C bis 0°C, besonders bevorzugt bei -20°C, langsam zugegeben. Man lässt auf 0°C erwärmen und röhrt noch 5 bis 10 Min. bei dieser Temperatur.

Phase 2 [Überführung des Amids (XI) ins Lithiumenolat]: Die Deprotonierung des Pseudoephedrinamids (XI) zum Lithiumenolat wird mit 2,0 bis 3,2 Äquiv. der Lithiumbase, bevorzugt mit ca. 2,05 Äquiv. LDA, durchgeführt, soweit das Amid (XI) außer der Hydroxygruppe des Pseudoephedrins keine weitere ungeschützte protische Funktion (OH, NHR) enthält. Ansonsten muß zusätzlich die Menge an Lithiumbase eingesetzt werden, die zur Deprotonierung dieser Funktion notwendig ist. Im Reaktionsgemisch kann optional bereits das in Phase 4 benötigte Lithiumsalz, bevorzugt Lithiumchlorid, gelöst/partiell suspendiert sein. Die Deprotonierung des Amids (XI) zum Lithiumenolat mit LDA wird bei -78°C bis +40°C, bevorzugt bei -20°C bis +20°C durchgeführt. Besonders bevorzugt tropft man bei ca. -20°C die Lösung des Amids (XI) langsam innerhalb ca. 30 Min. – 1 Std. zur vorgelegten Lösung LDA-Lösung, die optional zusätzlich Lithiumchlorid enthalten kann. Man röhrt ca. 15 bis 30 Min. bei -20°C, lässt innerhalb ca. 30 Min. auf 0°C erwärmen und röhrt bei dieser Temperatur noch 15 Min.. Normalerweise ist die Enolisierung bei 0°C rasch und darum zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen. Optional kann man aber anschließend noch rasch auf +25°C erwärmen und weitere 5 Min. bei dieser Temperatur röhren, da Pseudoephedrinamid-Enolate gute thermische Stabilität besitzen (Halbwertszeit > 12 Std.; siehe A.G. Myers et al, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6496, dort Seite 6497). Die Deprotonierung des Amids (XI) zum Lithiumenolat mit LiHMDS , bevorzugt 3,0 bis 3,5 Äquiv., wird bei -78°C bis +40°C, bevorzugt bei -20°C bis +20°C durchgeführt. Besonders bevorzugt tropft man bei -5°C bis 0°C langsam innerhalb ca. 30 Min. die Lösung von LiHMDS , bevorzugt ca. 3,2 Äquiv., zur Lösung des Amids (XI), die optional ca. 4 Äquiv. Lithiumchlorid enthalten kann. Dann röhrt man eine weitere Stunde bei 0°C.

Phase 3 [optional Ummetallierung des Amid-Lithiumenolats]: Das Lithiumenolat des Pseudoephedrinamids (XI) kann vor der Mannich-Addition ans Imin (III) zum Titanenolat,

- 15 -

Borenolat, Zinkenolat ummetalliert werden, oder alternativ ohne vorherige Ummetallierung direkt zur Mannich-Addition (Phase 4) eingesetzt werden. Die direkte Verwendung des Lithiumenolats oder die Ummetallierung zum Zinkenolat sind bevorzugt, die Verwendung des Lithiumenolats ohne Ummetallierung ist besonders bevorzugt. Zur Erzeugung des Zinkenolats kühlt man die in Phase 2 erhaltene Lösung des Lithiumenolats ab und setzt bei -78°C bis 0°C , bevorzugt bei -20°C bis 0°C , die Lösung von 2 Äquivalenten wasserfreiem Zinkchlorid in THF zu. Erfolgte die Zugabe des ZnCl_2 bei -78°C so röhrt man anschließend 1 Stunde bei dieser Temperatur. Erfolgte die Zugabe bei -20°C bis 0°C so beträgt die Nachrührzeit nur 30 bis 10 Minuten.

Phase 4 [Mannich-Addition des Amid-Enolats ans Imin (III)]: Das in Phase 2 bzw. Phase 3 erzeugte Enolat des Pseudoephedrinamids (XI) addiert sich ans Imin (III) unter Bildung des 2,3-anti-3-arylamino-carbonsäureamids (XII) mit hoher anti/syn - und π -Seiten-Diastereoselektivität. Der Verhältnis des gewünschten Diastereomeren (XII) zur Summe aller anderen Diastereomeren lag in den untersuchten Beispielen bei >85% de, in einigen Fällen bei bis zu 97% de. Die Addition wird in Gegenwart von 3 bis 8 Äquivalenten Lithiumsalz, bevorzugt Lithiumchlorid, besonders bevorzugt in Gegenwart von 4 bis 6,5 Äquivalenten Lithiumchlorid, durchgeführt. Es werden 1,1 bis 5,0 Äquivalente des Imins (III) bezogen aufs Amidenolat eingesetzt, bevorzugt 1,3 bis 4,0 Äquiv., besonders bevorzugt 1,5 bis 2,0 Äquiv.. Die Mannich-Addition wird bei -20°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ durchgeführt, bevorzugt bei -10°C bis $+20^{\circ}\text{C}$, besonders bevorzugt bei 0°C bis $+10^{\circ}\text{C}$. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform tropft man 1,5 bis 2,0 Äquiv. einer 1 molaren Lösung des Imins (III) in THF bei 0 bis $+10^{\circ}\text{C}$ innerhalb 10 Min. zu 1 Äquiv. einer 0,2 bis 0,5 molaren Lösung des Lithiumenolats in THF, die 6 bis 6,5 Äquiv. Lithiumchlorid enthält und röhrt dann 1 bis 3 Stunden bei dieser Temperatur nach. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemischs und die Isolierung des Mannich-Produkts (XII) erfolgt nach den üblichen, dem Fachmann gut bekannten Methoden.

Die Abspaltung von Pseudoephedrin kann durch saure Hydrolyse mit Protonensäuren oder mit Lewissäure erfolgen. Aber auch durch basische Hydrolyse oder in siedendem Wasser können Pseudoephedrinamide gespalten werden. Beispiele hierzu befinden sich in den vorstehend genannten Publikationen von A.G. Myers, sowie bei D. Badia et al, J. Org. Chem. 2001, 66, 9030 – 9032 und Org. Lett. 2001, 3 (5), 773 - 776. Zur Amidspaltung der α -alkyl-substituierten β -Aryl- β -arylamino-propionsäure-pseudoephedrinamide (XII) der vorliegenden Erfindung wird die basische Hydrolyse bevorzugt, weil unter sauren Bedingungen Verunreinigungen aufgrund von Eliminierungsreaktionen entstehen können und weil die Amidspaltung in siedendem Wasser nur sehr langsam verläuft. Bei der

basischen Amidspaltung in siedender, wässrig-ethanolischer Natronlauge kann es in mehr oder weniger großem Umfang zur Epimerisierung der α -Position kommen, die so gut wie möglich zurückgedrängt werden muß. Es wurde gefunden, dass die Geschwindigkeit der basischen Amidhydrolyse und das Ausmaß der dabei auftretenden α -Epimerisierung in hohem Maß davon abhängen, ob und wie die 5(S)-Hydroxygruppe im Mannich-Produkt (XII) geschützt ist. Unter ansonsten gleichen Reaktionsparametern ist die Geschwindigkeit der basischen Amidhydrolyse maximal und die α -Epimerisierung minimal, wenn man das Mannich-Produkt (XII) mit ungeschützter 5(S)-Hydroxygruppe einsetzt (d.h. $R^{10} = H$). Setzt man (XII) mit einer Schutzgruppe ein, die gegenüber den stark basischen Reaktionsbedingungen nicht inert ist, so erfolgt die Amidspaltung umso schneller und die α -Epimerisierung umso geringer, je rascher die Schutzgruppe R^{10} abgespalten wird. Verwendet man eine inerte Schutzgruppe R^{10} , dann ist die Amidhydrolyse langsam und das Ausmaß der α -Epimerisierung hoch, dies umso mehr je unpolarer die inerte Schutzgruppe R^{10} ist. Bevorzugt ist darum die basische Amidspaltung unter Einsatz des Mannich-Produkts (XII) mit ungeschützter 5(S)-Hydroxygruppe ($R^{10} = H$). Alternativ kann das Pseudoephedrin auch unter Verwendung eines Amid-spaltenden Enzyms abgespalten werden. Eine weitere Alternative ist die Amidspaltung mit Palladium(II)perchlorat-Tetrahydrat in 0,1 M Phosphatpufferlösung bei pH 7,0 und 25°C, gemäß N.M. Kostic et al, J.Am.Chem.Soc. 2004, 126, 696 – 697.

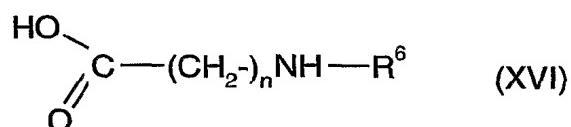
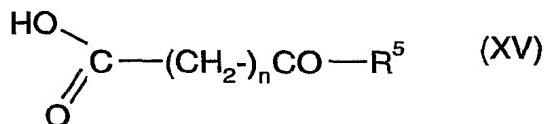
Im Produkt der Amidspaltungsreaktion (Formel XIII) können die Schutzgruppen, falls erwünscht, nach dem Fachmann bekannten Methoden optional wieder eingeführt werden [siehe „Protective Groups in Organic Synthesis“ (T. W. Green, P. G. M. Wuts (Herausgeber), John Wiley & Sons, Inc., 1999)].

Die so in der fakultativen Variante erhältliche Carbonsäure (XIII) bei $R^9 = H$ kann direkt oder nach Aktivierung – wobei R^9 dann (C_1 - C_4)Alkyl, $CO(C_1$ - $C_4)$ Alkyl, $COO(C_1$ - $C_4)$ Alkyl, SO_2 -Aryl – in das β -Lactam (XIV) überführt werden. Dies kann auch direkt aus (XII) erfolgen. Einen Überblick über die möglichen Reaktionsbedingungen findet man in „Methoden der Organische Chemie (Houben-Weyl)“ (Band 16b, Seite 60 bis 114, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1991). Bevorzugt wird die Carbonsäure (XIII, $R^9 = H$) in den Methylester (XIII, $R^9 = CH_3$) überführt und dieser in Gegenwart einer Base zum β -Lactam (XIV) cyclisiert. Besonders bevorzugt wird diese Cyclisierung mit 1 bis 2 Äquivalenten der Base Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (LHMDS) im Lösungsmittel THF durchgeführt. Die Cyclisierung wird im Temperaturbereich von -40°C bis +50°C durchgeführt, bevorzugt bei -20°C bis +25°C, besonders bevorzugt bei -10°C bis 0°C.

- 17 -

Die Schutzgruppen können nach dem Fachmann bekannten Methoden abschließend abgespalten werden.

Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) noch zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden sollen, in denen $R^2 = CH_2NHR^4$ bedeutet ($R^4 \neq H$), so werden Amine der allgemeinen Formel (VI), d.h. solche Verbindungen, in denen R^8 nach der Entschützung R^2 und zwar CH_2NHR^4 mit $R^4 = H$ bedeutet, mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) oder (XVI)



zu den gewünschten Verbindungen (I) nach vorheriger Schutzgruppenabspaltung umgesetzt (unter Peptidkupplung). Andere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entstehen durch einfache Entschützung der entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) ohne weitere Umsetzungen.

Unter den in den Definitionen gebrauchten Begriffen ist im übrigen folgendes zu verstehen (soweit nicht bereits vorstehend präzisiert):

Ac = Acetyl; Alkyl = (C₁-C₁₄)Alkyl, bevorzugt (C₁-C₈)Alkyl, unverzweigt oder verzweigt; Aryl = (C₆-C₁₀)Aryl; p vor einem Substituenten wie „pOCH₃“ meint die Stellung 4 am Aromaten.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren ist gewährleistet, dass die an sich bekannten Diphenyl-azetidinon-Derivate in guter Ausbeute und ohne die Nachteile des Standes der Technik, wie den Einsatz von Hilfs-Reagenzien, die zu unerwünschten Nebenprodukten führen, hergestellt werden können.

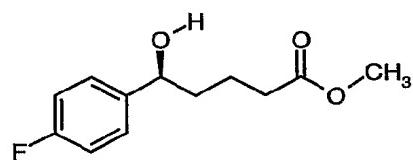
Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung zusätzlich erläutern.

- 18 -

Die Beispiele 1 bis 14 und 18 bis 35 zeigen die Herstellung von Vor- oder Zwischenprodukten auf, die Beispiele 15 bis 17 die Erzeugung von Diphenyl-azetidinonen bzw. deren Entschützung. Darüber hinaus ist zu Vergleichszwecken auch ein Referenzbeispiel V1 angegeben..

Beispiel 1

5-(4-Fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäuremethylester per asymmetrischer (R)-Me-CBS – katalysierter Keto-Reduktion



In einem Vierhals-Rundkolben mit mechanischem Rührer, Tropftrichter mit Feindosierung und Thermofühler werden unter Stickstoff 890 ml Dichlormethan vorgelegt. 210 ml (420 mmol) einer 2M Lösung von Boran-Dimethylsulfid-Komplex in THF werden zugegeben und die Lösung dann auf -5°C abgekühlt. 21 ml (21,4 mmol) einer 1,02M Lösung von (R)-Tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H)-pyrrolo[1,2-C][1,3,2]oxaza-borolidin in Toluol [„(R)-Me CBS“, Firma Strem] werden zugegeben und das Reaktionsgemisch 15 Min. bei -5°C nachgerührt. Die Lösung von 93,5 g (414,5 mmol) 99,4%igem 5-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-pentansäuremethylester in 600 ml Dichlormethan wird gleichmäßig innerhalb 3 Std. bei -5°C zugetropft, anschließend noch 1 Std. nachgerührt. Dünnschichtchromatographie (=DC)-Kontrolle (Ethylacetat / n-Heptan 8:2) zeigt vollständigen Umsatz des Ketoesters zum Hydroxyester an. 60 ml (ca. 1470 mmol) Methanol werden innerhalb 30 Min. zugetroft, gefolgt vom langsamen Zutropfen von 255 ml (ca. 2960 mmol) 35%igem wässrigen Wasserstoffperoxid. Dieses Zutropfen wird von starker Exothermie und von Gasentwicklung begleitet. Es werden 83 ml 2-normale wässrige Schwefelsäure zugetropft und 15 Min. nachgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit 600 ml 2-normaler wässriger Schwefelsäure, 3mal 600 ml 5%iger wässriger Natriumsulfatlösung und 600 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, filtriert, im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand im Hochvakuum (=HV) getrocknet. Man erhält 91,6 g (405 mmol gemäß Gewicht) gelbliches Öl. HPLC (100 Fl.-%-Analyse, 250 x 4,6 mm Chiralpak AD-H; 15°C ; n-Hexan / EtOH 90:10; 1 ml/Min.; Det. 210 nm) ergibt 92% chemische Reinheit und 96% ee (ee ist die Abkürzung für den Enantiomeren-Überschuß „enantiomeric excess“) [t_{ret} (S)-Enantiomer:

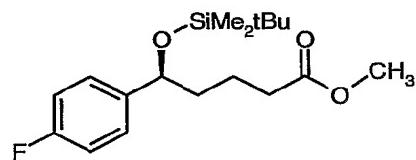
- 19 -

13,8 Min., (R)-Enantiomer: 16,7 Min.]. Die um die chemische Reinheit korrigierte Ausbeute beträgt somit 90% d.Th..

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,55-1,85 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,03 (s, breit, 1H, OH), 2,34 (td, 2H, CH₂CO₂), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 4,67 (t, 1H, CH-OH), 7,03 (~t, 2H, Arom.-H), 7,31 (~dd, 2H, Arom.-H).

Beispiel 2

5(S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluorphenyl)-pentansäuremethylester

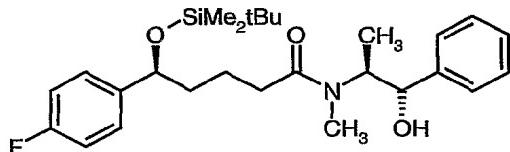


In einem 2-Hals-Rundkolben mit mechanischem Rührer, Tropftrichter und Thermofühler wird unter Stickstoff die Lösung von 90,5 g (368 mmol) des 92%igen Hydroxyesters aus Beispiel 1 in 800 ml Dichlormethan vorgelegt. 54,5 g (800 mmol) Imidazol werden zugegeben und löst sich nach kurzem Rühren, wobei die innentemperatur von 20°C auf 13°C sinkt. Eine Lösung von 74,5 g (479 mmol) 97%igem tert.-Butyldimethylchlorsilan in 135 ml Dichlormethan wird zugetropft, wobei die Innentemperatur von 14°C auf 27°C ansteigt und ein weißer Niederschlag ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird dann 4 Std. unter Rückfluß gekocht. DC-Kontrolle (Ethylacetat / n-Heptan 1:1) zeigt nur noch eine Spur Edukt an. Die Suspension wird durch 200 g Kieselgel 60 (Merck, 0,035 – 0,07 mm) filtriert, die aufgeschäumt in 500 ml Dichlormethan in eine Säule gefüllt worden sind. Es wird mit 2 mal 250 ml Ethylacetat nachgewaschen (eluierter). Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum aufkonzentriert und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 136,5 g (400 mmol gemäß Gewicht) hellgelbes Öl. HPLC (250 x 4,6 mm Chiralpak AD-H; 10°C; n-Hexan / iPrOH 95:5; 0,5 ml/Min.; Det. 210 nm) ergibt 96% ee [t_{ret} (R)-Enantiomer: 5,7 Min., (S)-Enantiomer: 6,6 Min.]. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0,15 (s, 3H, Si-CH₃), 0,02 (s, 3H, Si-CH₃), 0,88 (s, 9H, Si-tBu), 1,55-1,75 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,28 (td, 2H, CH₂-CO₂), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 4,65 (~t, 1H, CH-OSi), 6,98 (~t, 2H, Arom.-H), 7,24 (~dd, 2H, Arom.-H).

Beispiel 3

5(S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluorphenyl)-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid

- 20 -



In einem gut ausgeheizten Dreihalsrundkolben mit Magnetrührer, Septum und Thermometer wird eine Lösung von 5,03 g (117 mmol) wasserfreiem 99%igem Lithiumchlorid und 9,9 g (58,7 mmol) 98%igem (+)-(1S,2S)-Pseudoephedrin in 81 ml absolutem THF im Eisbad auf <2°C gekühlt. 5,9 ml (14,6 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden innerhalb 10 Min per Spritze durch das Septum zugetropft, wobei die Innentemperatur der klaren Reaktionslösung auf 5°C ansteigt. Nach 10 Min wird eine Lösung von 25 g (53,6 mmol) des 73%igen Esters aus Beispiel 2 in 17 ml absolutem THF innerhalb 30 Min zugetropft. Dann röhrt man das Reaktionsgemisch 36 Std. bei Raumtemperatur. DC-Kontrolle (Ethylacetat / n-Heptan 1:1) zeigt das Edukt und das Produkt im Verhältnis von ca. 1 : 3 an. Dem eisgekühlten Reaktionsgemisch werden 80 ml Wasser zunächst langsam, dann schneller zugetropft, wobei sich zwei Phasen bilden. Die Hauptmenge an THF wird im Vakuum abdestilliert (90 ml Destillat). Der wässrige Rückstand wird zunächst mit 80 ml Dichlormethan, dann nochmals mit 2mal 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Erhalten werden 34,6 g gelbes, dickflüssiges Öl. Säulenchromatographie des Rohprodukts (900 g Merck Kieselgel 60, 0,04 – 0,063, Elution mit 3L Dichlormethan, gefolgt von Dichlormethan / Methanol (2L 99:1, dann 2L 98:2, dann 4L 97:3; Fluss 80 ml/Min ; Fraktionen à 250 ml) ergibt 5,4 g (13,5 mmol, 25% d.Th.) ca. 85%igen zurückgewonnenen Ester (Fraktionen 6 – 9) und 19,0 g (40,1 mmol, 75% d.Th.) des Amids (Fraktionen 33 – 41). Umsetzung des zurückgewonnenen Esters analog der obigen Vorschrift, jedoch unter Verwendung von 0,4 Äquiv. (anstatt 0,25 Äquiv.) n-BuLi bezogen auf (+)-Pseudoephedrin, führt zu vollständigem Umsatz des Esters und ergibt, nach Extraktion mit Ethylacetat (anstatt Dichlormethan), weitere 4,4 g (9,3 mmol) des Amids. Die Gesamtausbeute (blassgelbes Harz) beträgt somit 23,4 g (49,4 mmol, 92% d.Th.).

HPLC [Säule: 250 x 4,6 mm (R,R)-Whelk 01; Eluent: n-Hexan / iPrOH 90:10; Fluß: 1 ml/Min.; Temp.: 25°C; Det.: 210 nm, t_{ret} 5(S)-Silanyloxy-Diastereomer 8,4 Min.; Peak gleichen UV-Spektrums (wahrscheinlich 5(R)-Diastereomer): t_{ret} 7,4 Min.] ergibt eine Diastereomerenreinheit von 96% de (de ist die Abkürzung für den Diastereomerenüberschuß „diastereomeric excess“). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : Zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens zweier Rotamere (Verhältnis ca. 2,8:1) der Amidfunktion. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#).

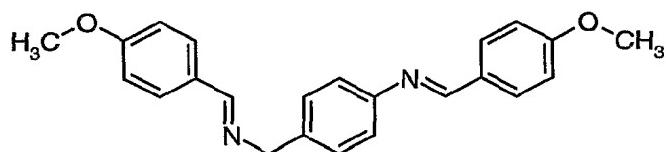
- 21 -

Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. $\delta = -0,12$ (s, 3H, Si-CH₃), 0,03 (s, 3H, Si-CH₃), 0,89 (s, 9H, Si-tBu), 0,92 (#, d, 3H, CH-CH₃), 1,09 (*, d, 3H, CH-CH₃), 1,5-1,8 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,20-2,48 (m, 2H, CH₂CON), 2,78 (*, s, 3H, N-CH₃), 2,89 (#, s, 3H, N-CH₃), 3,93 (#, qui, 1H, CHCH₃), 4,20 (s, breit, 1H, OH), 4,42 (*, qui, 1H, CHCH₃), 4,57 (m, 1H, CHO_H), 4,67 (m, 1H, CHOSi), 6,97 (~t, 2H, Arom.-H), 7,20-7,40 (m, 7H, Arom.-H).

HPLC-MS (TOF, positive ESI) [TOF ist die Abkürzung für ein „Time of flight“-Massenspektrometer; ESI ist die Abkürzung für „electrospray ionization“): m/z = 474 (100%, M + H⁺), 342 (64%, M + H⁺ - tBuMe₂SiOH).

Beispiel 4

(4-Methoxy-benzyliden)-(4-[(4-methoxy-benzyliden)-amino]-methyl)-phenyl)-amin



In einem Vierhalskolben mit mechanischem Flügelrührer, Wasserabscheider und Rückflußkühler werden unter Stickstoff 430 ml Toluol und 40 ml (349 mmol) 99%iges 4-Aminobenzylamin vorgelegt. Wegen der geringen Löslichkeit des Amins wird ein Zweiphasengemisch erhalten. 96 ml (775 mmol) 98%iger Anisaldehyd werden zugegeben und das Gemisch mit einem 140°C heißen Ölbad erhitzt. In der Aufheizphase beginnt das Reaktionsgemisch bereits bei 80°C zu sieden und trübes Wasser/Toluol-Azeotrop destilliert in den Wasserabscheider. Nach ca. 30 Min. ist die maximale Innentemperatur von 114°C, und es destilliert nur noch klares Toluol über. 12,5 ml Wasser (entsprechend ca. 100% d.Th. der beiden Äquivalente Wasser) scheiden sich ab. DC-Kontrolle (Platte durch vorheriges Stehen in NEt₃(Triethylamin)-Dampf gesättigter Kammer desaktiviert, Ethylacetat / n-Heptan 1:1 plus 1% NEt₃) zeigt vollständigen Umsatz des 4-Aminobenzylamins an. Es wird aktiv auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann lässt man ein Gemisch aus 800 ml n-Heptan und 200 ml Ethylacetat langsam zulaufen, wobei bereits nach Zugabe von ca. 200 ml spontan ein blassgelber Niederschlag ausfällt. Man lässt 1 Std. nachröhren, saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn im HV. Ausbeute: 105,6 g.

Das Filtrat wird im Vakuum auf ca. 50 ml eingeengt. Zur zurückbleibenden Suspension wird ein Gemisch aus 160 ml Heptan und 40 ml Ethylacetat getropft. Nach 30 minütigem Rühren wird der Niederschlag abgesaugt und im HV getrocknet. Ausbeute: 15,6 g.

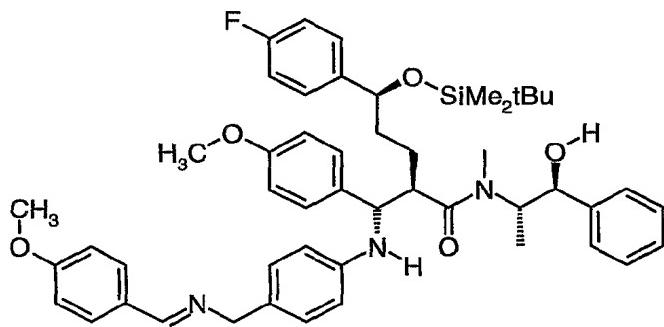
Gesamtausbeute: 121,2 g (338,1 mmol, 97% d.Th.) gelbe Kristalle.

- 22 -

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,80 (s, 2H, CH₂), 6,93 (d, 2H, Arom.-H), 6,98 (d, 2H, Arom.-H), 7,18 (d, 2H, Arom.-H), 7,34 (d, 2H, Arom.-H), 7,73 (~d, 2H, Arom.-H), 7,84 (~d, 2H, Arom.-H), 8,32 (s, 1H, N=CH), 8,39 (s, 1H, N=CH).

Beispiel 5

5(S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-2(R)-[4-{[(4-methoxy-benzyliden)-amino]-methyl}-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid
("Imin-geschütztes Mannich-Produkt")



Lithiumchlorid (99%ig) wird 3 Std. bei 150-200°C / 4 x 10⁻³ mbar getrocknet.

Diisopropylamin (99,5%ig) wird frisch von CaH₂ abdestilliert und enthält dann 0,02 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration. Tetrahydrofuran (THF) wird mittels durchperlendem, getrocknetem Argon entgast und enthält <0,005 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration.

In einem gut ausgeheizten Dreihalsrundkolben mit Magnetrührer, Septum, Tropftrichter mit Stickstoffzuleitung und Tieftemperaturthermometer werden zu 10,1 g (236 mmol) getrocknetem Lithiumchlorid 47,6 ml THF und 12,6 ml (89,6 mmol) Diisopropylamin gegeben. Es wird im Trockeneis / Aceton – Bad auf -78°C abgekühlt und 33,2 ml (82,7 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden innerhalb von 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft. Man lässt auf 0°C erwärmen, wobei das Reaktionsgemisch bei -30°C stark trübe wird, und röhrt noch 5 Min. bei 0°C nach. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt, wobei ein dicker, nur noch schwer rührbarer Brei entsteht. Eine Lösung aus 18,9 g (40,0 mmol) des Pseudoephedrinamids (aus Beispiel 3) in 80 ml THF wird innerhalb 30 Min. per Tropftrichter zugetropft. Zur Verbesserung der Rührwirkung des Magnetrührers wird das Kältebad anfangs kurzfristig entfernt, wobei die

Innentemperatur bis auf maximal –50°C ansteigt. Die Mischung wird rasch dünnflüssiger, so dass der Reaktionskolben wieder in das Kühlbad eingetaucht werden kann. Es wird 1 Std. bei –78°C nachgerührt. Man lässt auf 0°C erwärmen, röhrt bei dieser Temperatur noch 15 Min., sowie weitere 5 Min. bei Raumtemperatur und kühlt wieder auf 0°C ab. Eine Lösung aus 28,6 g (79,7 mmol, 2 Äquiv. bezogen auf Amid) des Bisimins (aus Beispiel 4) in 95 ml THF wird innerhalb 20 Min. zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch dunkel färbt. Es wird 1 Std. bei 0°C nachgerührt.

HPLC-Kontrolle [Säule: 150 x 4,6 mm Zorbax Eclipse XDB-C8; Mobile Phase: Eluent A (NEt₃ / AcOH – Puffer 20 mM pH 7,0), Eluent B (CH₃CN); Gradient A:B von 9:1 innerhalb 15 Min. linear auf 1:9, dann 10 Min. isokratisch A:B = 1.9; Temp. 25°C, Fluß 1 ml / Min.; Det. 254 nm (210 nm für Amid und für Pseudoephedrin); Konz. der Probenlösung ca. 2 mg / ml; Injektionsvolumen 5 µl] zeigt weitgehenden Umsatz des Pseudoephedrinamids (*t*_{ret} 17,4 Min.) zum Mannich-Produkt (*t*_{ret} 19,5 Min.) und geringen Mengen seines Diastereomeren (*t*_{ret} 18,8 Min.) an. Das Imin-entschützte Mannich-Produkt wird in geringer Menge als verbreiterter Peak (*t*_{ret} 16,9 Min.) angezeigt und beruht auf Hydrolyse in der HPLC-Injektionslösung. Überschüssiges Bisimin wird bei *t*_{ret} 13,9 Min. angezeigt, dessen Hydrolyseprodukt Anisaldehyd bei *t*_{ret} 9,1 Min. und Spuren von Pseudoephedrin bei *t*_{ret} 4,0 Min.. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff zu einer in einem 4L-Kolben auf 0°C gekühlten und mechanisch heftig gerührten Mischung aus 1,6 L 10%iger wässriger Essigsäure und 1,6 L Dichlormethan gegossen, wobei sich die Farbe zu gelb aufhellt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase (pH 3-4) noch mit 2 x 600 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit insgesamt 1,4 L gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, wobei so lange Waschlösung nachgegeben wurde, bis der pH-Wert der wässrigen Phase nach dem Schütteln pH 7-8 behält. Die organische Phase wird über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 41,7 g Rohprodukt als zähes braunes Harz. Die Gehaltsbestimmung erfolgt per HPLC. Dazu dienen chromatographisch gereinigte Proben des Imin-geschützten Mannich-Produkts und des Imin-entschützten Mannich-Produkts als Referenzstandards. Per exakten Einwaagen der beiden Standards in jeweils drei Meßkörbchen werden Eichlösungen (0,2 – 0,8 mg / ml) hergestellt. Die von jeder dieser Eichlösungen erzeugte HPLC-Peakfläche des Imin-geschützten Mannich-Produkts bzw. Imin-entschützten Mannich-Produkts wird gegen die jeweilige Konzentration der Eichlösungen aufgetragen, und es werden so zwei Eichgeraden erhalten. Anschließend werden drei Proben des Rohprodukts exakt in Meßkörbchen eingewogen. Aus den von diesen Proben erzeugten HPLC-Peakflächen des Imin-geschützten Mannich-Produkts bzw. Imin-entschützten Mannich-Produkts können anhand der Eichgeraden die Gehalte

- 24 -

abgelesen werden. Das Rohprodukt enthält demnach 57 Gew.-% Imin-geschütztes Mannich-Produkt und 8 Gew.-% Imin-entschütztes Mannich-Produkt.

Dies entspricht einer Ausbeute von 23,8 g (28,6 mmol, 71,4% d.Th.) geschütztem Mannich-Produkt und 3,3 g (4,6 mmol, 11,6% d.Th.) Imin-entschütztem Mannich-Produkt. Die Gesamtausbeute an Mannich-Produkt beträgt 33,2 mmol (83% d.Th.).

Gereinigtes Imin-geschütztes Mannich-Produkt wird mittels präparativer HPLC erhalten [100 x 19 mm (BV = 28,3 ml) Xterra C18 MS 5 µm (Waters); Eluent A (20 mM Triethylamin in Wasser mit Essigsäure auf pH7), Eluent B (Acetonitril / Wasser 95:5); Gradient und Fluß: 25 Min. isokratisch 10 ml / Min. 30% A / 70% B, dann linear innerhalb 45 Min. mit 9 ml / Min. auf 0% A / 100% B; linearer Fluß 193 cm / Std.; Säulentemp. 19-22°C; Det. 254 nm; Aufgabelösung: 100 mg Rohprodukt werden in 6,5 ml Eluent B gelöst und mit 3 ml Eluent A verdünnt, die entstehende Lösung aufgegeben; Produktisolierung: Man lässt die reine Fraktion in 30 ml magnetisch gerührtes, vorgelegtes Chloroform einlaufen, trennt die Chloroformphase mittels Scheidetrichter ab und engt im Vakuum bei 25°C zur Trockne ein].

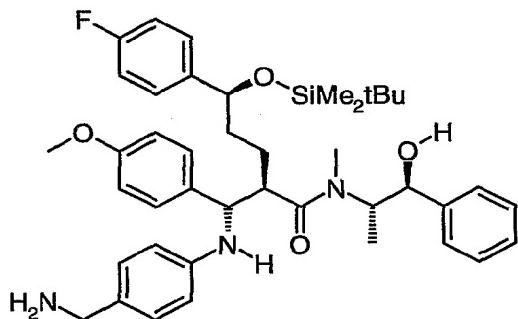
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens zweier Rotamere (Verhältnis ca. 3,5:1) der Amidfunktion. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = -0,23 (#, s, 3H, Si-CH₃), -0,15 (*, s, 3H, Si-CH₃), -0,11 (#, s, 3H, Si-CH₃), -0,02 (*, s, 3H, Si-CH₃), 0,69 (*, d, 3H, CHCH₃), 0,75 (#, s, 9H, Si-tBu), 0,79 (#, d, 3H, CHCH₃), 0,86 (*, s, 9H, Si-tBu), 1,40-2,10 (m, 5H, 2 x CH₂, CHCON), 2,32 (*, s, 3H, NCH₃), 2,88 (#, s, 3H, NCH₃), 3,08 (*, m, 1H, NH-CH), 3,24 (#, m, 1H, NH-CH), 3,75 (*, s, 3H, OCH₃), 3,78 (#, s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 4,12 und 4,38-4,80 (m, 6H, CHCH₃, CH-OH, CH-OSi, =N-CH₂), 6,45 (*, d, 2H, Arom.-H), 6,50 (#, d, 2H, Arom.-H), 6,78 (d, 2H, Arom.-H), 6,80-7,08 (m, 6H, Arom.-H), 7,08-7,47 (m, 9H, Arom.-H), 7,70 (~d, 2H, Arom.-H), 8,22 (#, s, 1H, CH=N), 8,26 (*, s, 1H, CH=N).

HPLC-MS (Infusion, TOF, positive ESI): m/z = 854 (7%, M + Na⁺), 832 (2%, M + H⁺), 697 (100%, M + Na⁺ - tBu).

Beispiel 6

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid] (“Imin-entschütztes Mannich-Produkt”)

- 25 -



450 mg des Mannich-Rohprodukts aus Beispiel 5 werden in 1,0 ml Acetonitril klar gelöst. 0,4 ml entsalztes Wasser werden zugegeben, wobei sich die braune Lösung schwach trübt. Per Spritze werden 45 µl (0,78 mmol) Eisessig zugetropft, gefolgt von weiteren 0,6 ml entsalztem Wasser. Die entstehende Lösung hat einen pH von 5,4. Analytisches HPLC der Lösung nach 1-stündigem Stehen bei Raumtemperatur zeigt fast vollständige Umwandlung an. Die Lösung wird auf eine semipräparative HPLC-Säule [19 x 100 mm Xterra C18 MS, 5 µm (Waters)] injiziert und mit folgendem Gradienten eluiert [Solvent A: 20 mM NEt₃ in Wasser, pH 7 mit Essigsäure; Solvent B: CH₃CN / Wasser 95:5 v/v; A:B = 60:40 (10 ml/Min.) innerhalb 28,5 Min. linear auf A:B = 27:73 (10 ml/Min.); dann 3,9 Min. isokratisch A:B = 27:73 (9 ml/Min.); dann zum Spülen innerhalb 0,1 Min. auf 100% B (9 ml/Min.), 7 Min. isokratisch mit 100% B (9 ml/Min.) und dann zurück auf A:B = 60:40]. Die Eluatfraktion des reinen Produkts (*t*_{ret} = 23-25 Min.) wird gesammelt, bei 100 mbar und 30°C eingeengt, dann dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Erhalten werden 173 mg (0,242 mmol, 68% d.Th.) beiger, amorpher Feststoff.

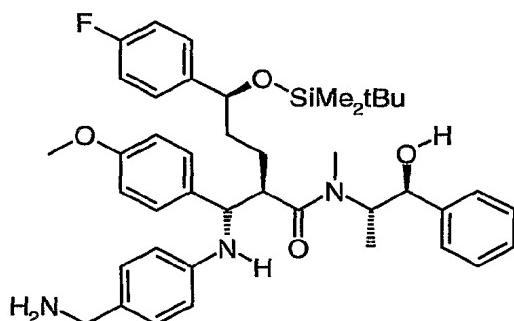
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens zweier Rotamere (Verhältnis ca. 2:1) der Amidfunktion. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = -0,28 (#, s, 3H, Si-CH₃), -0,18 (*, s, 3H, Si-CH₃), -0,14 (#, s, 3H, Si-CH₃), -0,02 (*, s, 3H, Si-CH₃), 0,67 (*, d, 3H, CHCH₃), 0,71 (#, s, 9H, tBu), 0,74 (#, d, 3H, CHCH₃), 0,84 (*, s, 9H, tBu), 1,4-2,05 (m, 5H, CH und 2 x CH₂), 2,30 (*, s, 3H, NCH₃), 2,5 (s, sehr breit, 3H, NH₂ und NH), 2,84 (#, s, 3H, NCH₃), 3,07 (*, ~qui, 1H, NHCH₂), 3,20 (#, ~qui, 1H, NHCH₂), 3,55 (#, AB-System, 2H, CH₂NH₂), 3,66 (*, s, 2H, CH₂NH₂), 3,72 (*, s, 3H, OCH₃), 3,76 (#, s, 3H, OCH₃), 4,07-4,19 und 4,35-4,72 (m, 4H, CHCH₃, CHO_H und CHOSi), 6,43 und 6,73-7,43 (m, 17H, Arom.-H). Mittels eines speziellen Pulsprogramms (2D EXSY; siehe Braun, Kalinowski, Berger „150 And More Basic NMR Experiments“, Experiment 10.23, Seite 420, zweite erweiterte Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 1998) wird

nachgewiesen, dass sich die Protonen der beiden Signalsätze gegenseitig ineinander umwandeln, es sich also um Rotamere und nicht um Stereoisomere handelt.

MS (Infusion am Quattro Ultima, TOF, positive ESI): m/z = 714 (63%, M + H⁺), 697 (100%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 7

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenylethyl]-N-methylamid] ("Imin-entschütztes Mannich-Produkt")



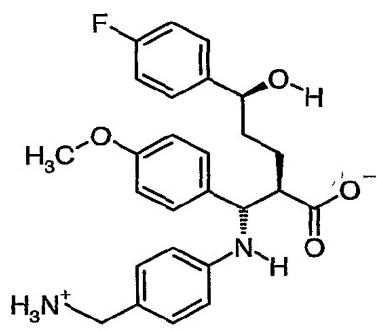
Zur klaren, gelben Lösung von 1,47 g (1,76 mmol) chromatographisch gereinigtem Imingeschützten Mannich-Produkt in 7,6 ml Methanol tropft man unter magnetischem Rühren unter Stickstoff 7,6 ml 20%igen Essigsäure / Natriumacetat-Puffer (pH 4,5) zu. Dabei ölt das Edukt kurzzeitig aus, geht aber nach wenigen Sekunden wieder in Lösung. Man erhält eine klare Lösung von pH 5. HPLC nach 5-minütigem Nachröhren bei Raumtemperatur zeigt Anisaldehyd, sowie quantitative Umwandlung ins Produkt. Nach 30-minütigem Nachröhren wird die Lösung mit 45 ml Wasser verdünnt, wobei sie trübe wird, und mit 0,1 ml Eisessig auf pH 4 gestellt. Durch Extraktion mit 4 x 30 ml n-Heptan wird der Anisaldehyd vollständig entfernt. Der sauren Wasserphase werden 30 ml Dichlormethan zugesetzt und unter heftigem Rühren mit 19,5 ml 1N wässriger Natronlauge auf pH 11 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch mit 2 x 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 1,09 g (1,53 mmol, 87% d.Th.) reines Produkt als beigen, amorphen Feststoff.

- 27 -

Die vollständige Entfernung des Anisaldehyds vor dem Basischstellen der wässrigen Phase ist essentiell. Verbleiben Anisaldehyd-Reste, so bildet sich wieder die entsprechende Menge des Edukts.

Beispiel 8

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5-(4-fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäure



In einem Dreihalsbirnenkölbchen mit Rührfisch werden zu 2,09 g (2,5 mmol) chromatographisch gereinigtem Amid (aus Beispiel 5) 10 ml Ethanol und 4 ml (12,9 mmol) 3,22N wässrige Natronlauge gegeben. Das Gemisch wird zum Rückfluß erhitzt und geht langsam in klare Lösung über. HPLC-Kontrolle (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) nach 23 Std. zeigt neben Edukt (t_{ret} 19,4 Min.) und Imin-entschütztem Edukt (t_{ret} 18,6 Min.) [zusammen 57 Fl.-%] hauptsächlich Anisaldehyd (t_{ret} 9,1 Min., 5 Fl.-%), Pseudoephedrin (t_{ret} 4,2 Min., 210 nm), sowie zwei Produktpeaks mit t_{ret} 6,9 und 6,5 Min. (zusammen 26 Fl.-%, Verhältnis 4,8 : 1), die dem Produkt und seinem Epimeren (baseninduzierte Epimerisierung der α -Position zur Carboxylgruppe) zuzuordnen sind. Es werden weitere 4 ml (12,9 mmol) 3,22N wässrige Natronlauge zugegeben und weitere 2 Tage refluxiert. Das Gemisch wird abgekühlt und das Ethanol im Vakuum entfernt. Der wässrige Rückstand wird mit 25 ml Wasser versetzt und erneut im Vakuum auf ein Gesamtvolumen von ca. 25 ml eingeengt. Der wässrige Rückstand wird mit 3 x 40 ml Diethylether gewaschen. HPLC-Analysen zeigen, dass die Etherphasen ungespaltene Edukte und Anisaldehyd enthalten, während die saure wässrige Phase zu über 90 Fl.-% das Produkt und sein Epimer (Verhältnis 4,3 : 1) enthält. Der wässrigen Phase werden 50 ml Dichlormethan zugesetzt und unter heftigem Rühren mit ca. 8 ml 2N Salzsäure auf pH 7 gestellt, wobei ein feiner Niederschlag ausfällt. Er wird abgesaugt, mit Wasser und Dichlormethan gewaschen und im HV getrocknet. Erhalten werden 850 mg (1,88 mmol, 75% d.Th.) gelbliches Pulver.

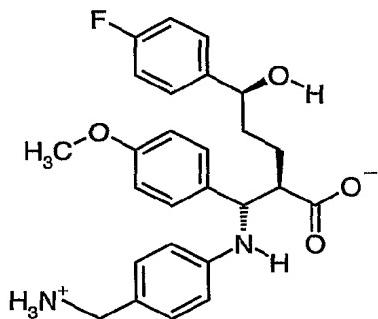
- 28 -

HPLC-Analyse des Pulvers zeigt ein Verhältnis von Produkt zu Epimer von 6:1 und eine chemische Reinheit von 93 Fl.-% an.

¹H-NMR- und MS-Daten entsprechen denen des (reineren) Produkts von Beispiel 10.

Beispiel 9

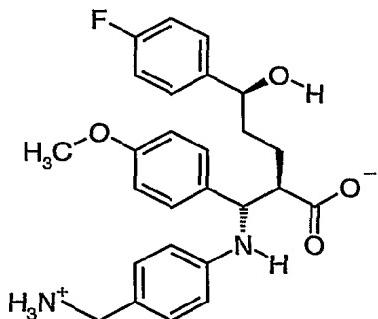
2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5-(4-fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäure



In einem Rundkölbchen mit Rührfisch werden zu 209 mg (0,25 mmol) chromatographisch gereinigtem Amid (aus Beispiel 5) 0,8 ml N-Methyl-2-pyrrolidinon und 0,98 ml (5,98 mmol) 40%ige wässrige Tetrabutylammoniumhydroxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erwärmt. HPLC-Kontrollen (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigen noch 30% restliches Edukt nach 1 Std. und vollständigen Umsatz des Edukts nach 3 Std.. Die Peaks des Produkts und des Epimers haben die gleiche Retentionszeit wie in Beispiel 8 und ihr Verhältnis betrug 5 : 1.

Beispiel 10

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5-(4-fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäure



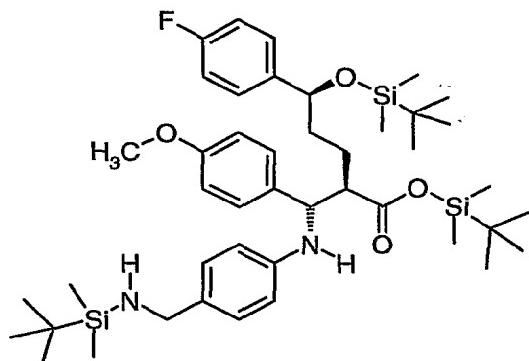
In einem Dreihalsbirnenkölbchen mit Rührfisch wird die klare, gelbe Lösung von 750 mg (1,05 mmol) reinem Imin-entschütztem Mannich-Produkt (aus Beispiel 7) in 12 ml Ethanol auf 75°C erwärmt und 9 ml (29 mmol) 3,22 N Natronlauge langsam unter Aufrechterhaltung der Innentemperatur bis zur bleibenden leichten Trübung zugetropft. Das Gemisch wird dann 19 Std. zum Rückfluß erhitzt. HPLC-Kontrolle (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt die beiden Produktsignale (Summe 90 Fl.-%) im Verhältnis 5 : 1, außerdem 3,6 Fl.-% unumgesetztes Edukt, sowie (bei 210 nm) abgespaltenes Pseudoephedrin. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, 20 ml Wasser zugesetzt und anschließend im Vakuum auf ca. 20 ml Gesamtvolumen eingeengt, um das Ethanol zu entfernen. Dem wässrigen Rückstand werden erneut 20 ml Wasser zugesetzt und erneut eingeengt. Der trübe wässrige Rückstand wird mit 2 x 20 ml Diethylether gewaschen und enthält anschließend gemäß HPLC-Analyse die Produkte in einer Reinheit von 96 Fl.-% und in einem Verhältnis von 5 : 1. Die wässrige Phase wird im Eisbad mit 14 ml 2 N Salzsäure auf pH 7 gestellt, wobei schon bald nach Beginn der Zugabe ein flockiger, gelber Niederschlag ausfällt. Unter heftigem Rühren werden 10 ml Dichlormethan zugesetzt, wobei der Niederschlag in feine Partikel übergeht. Er wird abgesaugt, mit Dichlormethan und wenig Wasser gewaschen und im HV getrocknet. Ausbeute: 340 mg (0,75 mmol, 72% d.Th.) hellgelbes Pulver, das die Produkte gemäß HPLC in einer Reinheit von 95 Fl.-% und in einem Verhältnis von 91 : 9 enthält.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14-1,60 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,38 (m, 1H, CHCO₂), 2,7-4,2 (s, sehr breit, 3-4H, NH₂, NH und evtl. OH), 3,63 (s, 2H, CH₂N), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,21 (d, 1H, NCH), 4,37 (t, 1H, CHO_H), 6,32 (d, 2H, Arom.-H), 6,74 (d, 2H, Arom.-H), 6,98 (d, 2H, Arom.-H), 7,04 (t, 2H, Arom.-H), 7,12-7,28 (m, 4H, Arom.-H). MS (Infusion bei pH 7, Quattroulma TOF, positive ESI): m/z = 453 [3%, M + H^{*} von C₂₆H₂₉FN₂O₄], 436 [100%, M + H⁺ - NH₃].

Beispiel 11

2(R)-[(4-{{[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-amino]methyl}-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentansäure-(tert-butyl-dimethyl-silylester)

- 30 -



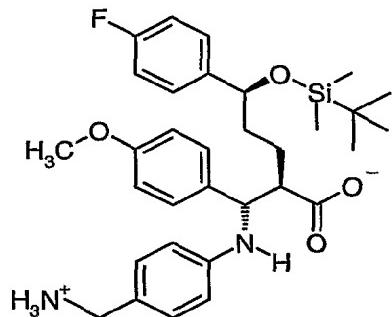
In einem 3-Hals-Birnenkölbchen mit Magnetrührer, Thermometer und Rückflusskühler werden 311 mg (0,687 mmol) der Aminohydroxycarbonsäure (aus Beispiel 10) in 2 ml Dichlormethan suspendiert. 272 mg (3,94 mmol) 99% iges Imidazol werden zugegeben und gelöst. Dann tropft man eine Lösung von 306 mg (1,97 mmol, 2,9 Äquiv.) 97%igem tert-Butyldimethylchlorsilan (TBDMS-Cl) in 0,5 ml Dichlormethan zu. Es bildet sich eine klare gelbe Lösung, die 4 Std. zum Rückfluß erwärmt wird. HPLC (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt das Produkt mit t_{ret} 11,7 Min. mit einem Anteil von 99,0 Fl.-%. Der Ansatz wird im Eisbad abgekühlt und unter starkem Rühren werden 3 ml Wasser zugesetzt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird noch mit 2 x 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen, getrübt durch unlösliches Imidazol, werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet, wobei der zunächst harzige Feststoff zu einem amorphen, gelben Pulver zerfällt. Ausbeute: 529 mg (0,665 mmol, 97% d.Th.).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = -0,25$ (s, 3H, Si-CH₃), -0,12 (s, 3H, Si-CH₃), -0,03 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,02 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0,71 (s, 9H, Si-tBu), 0,85 (s, 9H, Si-tBu), 0,86 (s, 9H, Si-tBu), 1,07-1,53 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,38 (t, 1H, CHCO₂), 3,64 (s, 2H, NCH₂), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (d, 1H, NCH), 4,52 (t, 1H, CHOSi), 6,40 (d, 2H, Arom.-H), 6,77 (d, 2H, Arom.-H), 6,98 (d, 2H, Arom.-H), 7,06 (t, 2H, Arom.-H), 7,19 (t, 2H, Arom.-H), 7,24 (d, 2H, Arom.-H). Gemäß NMR sind als Verunreinigung 3,9 Gew.-% (32 Mol-%) Imidazol enthalten.

MS (Infusion bei pH7, Quattroulta TOF, negative ESI): m/z = 679 (81%, M-H⁻ der Disilyl-Verbindung), 565 (100%, M-H⁻ der Monosilyl-Verbindung). Es wird also Monosilyl-Verbindung (O-TBDMS, -CO₂H, -NH₂) und Disilyl-Verbindung (O-TBDMS, CO₂H, -NH-TBDMS) gefunden. Der Molpeak der Trisilyl-Verbindung kann nicht nachgewiesen werden, da die Silylestergruppe unter MS-Bedingungen zu instabil ist.

Beispiel 12

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentansäure



In einem 10ml-Meßzylinder werden 72 µl Eisessig (Merck) in Methanol gelöst und mit Methanol bis zur Marke aufgefüllt.

In einem Rundkölbchen mit Magnetrührer werden unter Stickstoff 200 mg (0,241 mmol) der 96%igen Tris-TBDMS-Verbindung (aus Beispiel 11) in 1,0 ml der methanolischen Eisessiglösung gelöst. Man lässt 2 Std. bei Raumtemperatur röhren, engt dann im Vakuum ein und trocknet den Rückstand im HV. ^1H -NMR-Analyse (400 MHz, CDCl_3) einer Probe ergibt, dass die benzylische TBDMS-Ether-Funktion keinerlei Entschützung erleidet, der TBDMS-Ester zu ca. 70% und das TBDMS-Amin zu ca. 35% entschützt sind. Der Rückstand (189 mg) wird in 1,0 ml der methanolischen Eisessiglösung gelöst, 18 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann wie vorstehend zur Trockne eingeengt. ^1H -NMR einer Probe ergibt keinerlei Entschützung des TBDMS-Ethers, ca. 85% Entschützung des TBDMS-Esters und ca. 43% Entschützung des TBDMS-Amins. Die Menge an Essigsäure ist für eine ausreichend rasche Entschützung des TBDMS-Esters und -Amins also nicht ausreichend. Die beiden NMR-Lösungen werden mit dem Rückstand vereinigt und zur Trockne eingeengt. Man erhält 200 mg gelben festen Schaum.

In einem weiteren 10 ml Messzylinder werden 210 ml Eisessig in Methanol gelöst und mit Methanol bis zur Marke aufgefüllt.

Die obigen 200 mg Rückstand werden unter Stickstoff in 1,0 ml der methanolischen Eisessiglösung gelöst, 3 Std. bei 40°C Badtemperatur erwärmt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann nochmals 2 Std. bei 40°C erwärmt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im HV entfernt. Rückstand: 197 mg fester Schaum.

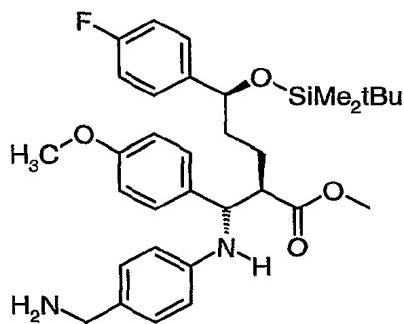
- 32 -

¹H-NMR einer Probe ergibt keinerlei Entschützung des TBDMS-Ethers, fast vollständige Entschützung des TBDMS-Esters und ca. 90% Entschützung des TBDMS-Amins.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0,27 (s, 3H, Si-CH₃), -0,12 (s, 3H, Si-CH₃), 0,73 (s, 9H, Si-tBu), 1,40-1,67 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,41 (breit, 1H, CH-CO₂), 3,69 (AB-System, 2H, NCH₂), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (breit, 1H, NCH), 4,41 (t, 1H, CH-OSi), 6,20 (breit, 2H, Arom.-H), 6,75-7,23 (m, 10H, Arom.-H). MS (Infusion bei pH7, Quattroultima TOF, positive ESI): m/z = 567 (100%, M + H⁺).

Beispiel 13

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentansäuremethylester



Eine ca. 0,25 M Lösung von Diazomethan in Diethylether (alkoholfrei) wird in einem Diazomethan-Generator des Herstellers Aldrich aus N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid (Diazogen) gemäß Aldrich Technical Bulletin No. AL-113 erzeugt und frisch destilliert.

Zu einer Lösung von 190 mg der rohen Carbonsäure (aus Beispiel 12, d.h. 0,229 mmol) in 1,0 ml Methanol wird unter Umschwenken 5 ml der etherischen Diazomethanlösung gegeben. HPLC-Kontrolle (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt fast vollständige Umsetzung des Edukts (0,5 Fl.-% Rest, t_{ret} 11,7 Min.) und die saubere Bildung des monosilylierten Methylesters (92 Fl.-% t_{ret} 17,8 Min.) und des disilylierten Methylesters (6 Fl.-%, t_{ret} 19,8 Min) an. Überschüssiges Diazomethan und die Hauptmenge der Lösungsmittel werden mittels eines Stickstoffstroms, der über die Lösung geblasen wird, verdunstet. Der Rückstand wird im HV zur Trockne eingeengt und ergibt 161 mg gelbes festes Harz. Das Rohprodukt wird flash-chromatographiert [20 g Merck Kieselgel 60, 0,04 – 0,063 mm; Säule mit Laufmittel EtOAc / MeOH 99:1 + 1% NEt₃ konditionieren, dann

- 33 -

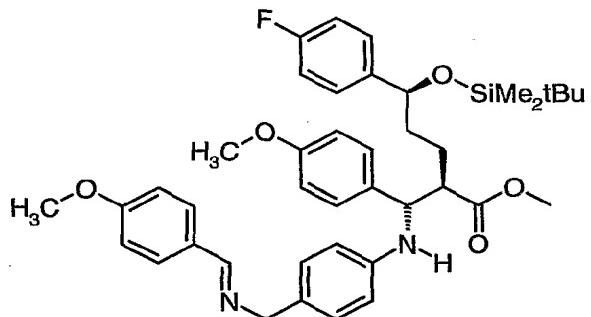
mit 100 ml dieses Laufmittels, gefolgt von 200 ml EtOAc / MeOH 98:2 + 1% NEt₃ eluieren. Sammeln in 10 ml-Faktionen. Das Produkt wird in Fraktionen 9 bis 26 eluiert].

Ausbeute: 105 mg (181 mmol, 79% d.Th. über 2 Stufen bezogen auf Trisilyl-Verbindung) gelber, fester Schaum.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0,23 (s, 3H, Si-CH₃), -0,09 (s, 3H, Si-CH₃), 0,78 (s, 9H, Si-tBu), 1,5-2,0 (m, 6H, 2 x CH₂, NH₂), 2,62 (t, 1H, CH-CO₂Me), 3,58 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,66 (s, 2H, NCH₂), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 4,38 (s breit, 1H, NH), 4,45 und 4,53 (m und dd, 2 x 1H, CH-OSi und NCH), 6,48 (d, 2H, Arom.-H), 6,80 (d, 2H, Arom.-H), 6,90-7,05 (m, 4H, Arom.-H), 7,10-7,20 (m, 4H, Arom.-H). MS (Infusion bei pH7, TOF, positive ESI): m/z = 581 (23%, M + H⁺), 564 (100%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 14

5(S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-5-(4-fluor-phenyl)-2(R)-[(4-{[(4-methoxy-benzyliden)-amino]-methyl}-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-pentansäuremethylester.



Die Lösung von 95 mg (0,163 mmol) chromatographierten Methylesters (aus Beispiel 13) und 22 □1 (0,178 mmol) 98%igem p-Anisaldehyd in 3 ml Toluol wird am Rotationsverdampfer im Vakuum bei 30°C eingeengt. Der Rückstand wird noch zweimal in je 3 ml Toluol gelöst und jeweils wieder zur Trockne eingeengt. HPLC-Kontrolle (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) einer Probe zeigt 92% Umsatz des Edukts (t_{ret} 18,0 Min.) zum Produkt (t_{ret} 19,3 Min.), sowie schwache Peaks für Anisaldehyd (t_{ret} 9,1 Min.) und Toluol (t_{ret} 12,6 Min.). Das zähe gelbe Öl wird im HV zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 110 mg (0,157 mmol, 96% d.Th.)

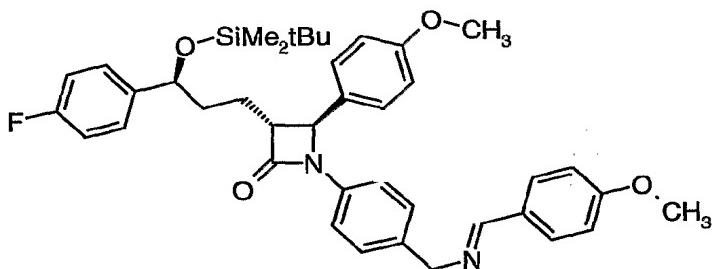
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0,23 (s, 3H, Si-CH₃), -0,09 (s, 3H, Si-CH₃), 0,77 (s, 9H, Si-tBu), 1,44-1,75 (m, 5H, 2 x CH₂, NH), 2,61 (m, 1H, CH-CO₂Me), 3,57 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,42 (d, 1H, N-CH), 4,50 (dd, breit,

- 34 -

1H, CH-OSi), 4,59 (s, 2H, N-CH₂), 6,47 (d, 2H, Arom.-H), 6,79 (d, 2H, Arom.-H), 6,89 (d, 2H, Arom.-H), 6,94 (t, 2H, Arom.-H), 7,00 (d, 2H, Arom.-H), 7,09-7,20 (m, 4H, Arom.-H), 7,66 (d, 2H, Arom.-H), 8,22 (s, 1H, N=CH).

Beispiel 15

3(R)-[3(S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanoyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-{{[(4-methoxy-benzyliden)-amino]-methyl}-phenyl)-4(S)-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on



In einem gut ausgeheizten Rundkölbchen mit Magnetrührer wird unter Stickstoff die Lösung von 100 mg (0,143 mmol) des rohen Imin-geschützten Methylesters (aus Beispiel 14) in 1,8 ml absolutem THF bei -20°C mit 135 µl (0,143 mmol) einer 1,06 M Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in THF versetzt. Die Reaktionslösung färbt sich gelb. Es wird 1 Std. nachgerührt, wobei die Temperatur auf -10°C ansteigt. HPLC-Kontrolle (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt 66% sauberer Umsatz des Edukts (t_{ret} 19,4 Min.) zum Produkt (t_{ret} 19,9 Min.) an. Das Produkt cochromatographiert außerdem mit einer authentischen Probe aus Referenzbeispiel 1. Die Reaktionslösung wird bei -15°C mit weiteren 135 µl (0,143 mmol) 1,06 M Lösung von Lithium-bis(trimethylsilyl)amid in THF versetzt. HPLC-Kontrolle zeigt jetzt vollständige Umsetzung des Edukts ins Produkt an. Das Reaktionsgemisch wird mit 3 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit 3 x 3 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird filtriert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Ausbeute: 90 mg (0,135 mmol, 94% d.Th.) gelber Feststoff.

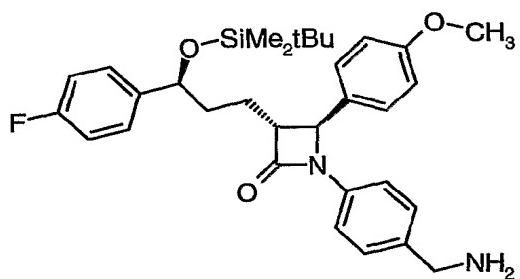
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = -0,14 (s, 3H, Si-CH₃), 0,03 (s, 3H, Si-CH₃), 0,90 (s, 9H, Si-tBu), 1,75-2,00 (m, 5H, 2 x CH₂, CH-CO-N), 3,02 (m, 1H, N-CH), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,52-4,74 (m, 3H, CH-OSi, N-CH₂), 6,88 (d, 2H, Arom.-H), 6,93 (d, 2H, Arom.-H), 7,00 (t, 2H, Arom.-H), 7,16-7,27 (m, 8H, Arom.-H), 7,70 (d, 2H, Arom.-H), 8,28 (s, 1H, N=CH). MS (Infusion bei pH7, TOF, positive ESI): m/z = 667 (100%, M + H⁺), 532 (5%, M + H⁺ - CH₃O-C₆H₄-CH=NH]. ¹H-NMR und MS, sowie UV-Spektrum

- 35 -

und t_{ret} bei HPLC, sind identisch mit der authentischen Vergleichssubstanz aus Referenzbeispiel 1.

Beispiel 16

1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3(R)-[3(S)-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-4(S)-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on.



Die Abspaltung der Iminoschutzgruppe erfolgt in Analogie zu Beispiel 6 durch Lösen von Imin-geschütztem β -Lactam (aus Beispiel 15) in Acetonitril / Wasser / Eisessig und semipräparative HPLC dieser Lösung.

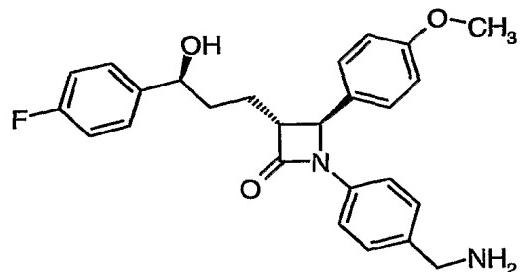
Analytisches HPLC (System wie in Beispiel 5): Das Edukt (t_{ret} 19,9 Min.) geht vollständig in das Produkt (t_{ret} 17,1 Min.) über.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -0,16$ (s, 3H, Si-CH₃), 0,02 (s, 3H, Si-CH₃), 0,87 (s, 9H, Si-tBu), 1,76 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,10 (sehr breit, 1H, CH-CO-N), 3,06 (m, 1H, N-CH), 3,60 (s, 2H, N-CH₂), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 4,37 (s, breit, 2H, NH₂), 4,76 (m, 1H, CH-OSi), 6,92 (d, 2H, Arom.-H), 7,10-7,18 (m, 4H, Arom.-H), 7,21 (d, 2H, Arom.-H), 7,28-7,38 (m, 4H, Arom.-H). Das Spektrum ist identisch mit dem einer authentischen Probe, hergestellt nach den Angaben in der WO 02/50027.

Beispiel 17

1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3(R)-[3(S)-hydroxy-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-4(S)-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on.

- 36 -

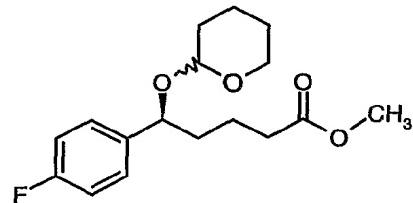


Zur eisgekühlten Lösung von 70 mg (0,105 mmol) des rohen, geschützten β -Lactams (aus Beispiel 15) in 0,5 ml 1,4 Dioxan werden unter Stickstoff 0,5 ml (3,57 mmol) 50%ige wässrige Schwefelsäure getropft. Da ein Öl ausfällt, lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und setzt weitere 1,0 ml 1,4 Dioxan zu, wobei wieder eine klare gelbe Lösung entsteht. HPLC (System wie in Beispiel 5, 254 nm) einer Probe nach 5 Min. zeigt die Bildung des Produkts (36 Fl.-%, t_{ret} 8,9 Min.) und Anisaldehyd (21 Fl.-%, t_{ret} 9,1 Min.) neben dem partiell entschützten Zwischenprodukt (6 Fl.-%, t_{ret} 16,9 Min.) und unumgesetztem Edukt (18 Fl.-%, t_{ret} 20,0 Min.). HPLC einer Probe nach 35 Min. zeigt quantitativen Umsatz des Edukt an.

HPLC-MS (TOF, positive ESI): m/z = 418 (100%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 18

5(S)-(4-Fluorphenyl)-5-[tetrahydro-pyran-2(RS)-yloxy]-pentansäuremethylester



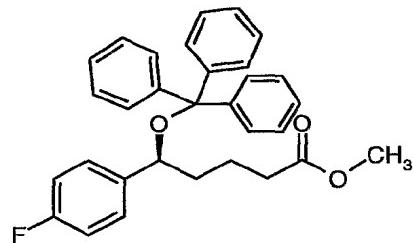
In einem 2-Halsrundkolben mit Magnetrührer werden unter Stickstoff der Lösung von 6,80 g (25,8 mmol) 86 Fl.-%igem 5-(4-Fluor-phenyl)-5-(S)-hydroxy-pentansäuremethylester in 210 ml Dichlormethan 4,23 ml (45 mmol) 97% iges 3,4-Dihydro-2H-pyran, gefolgt von 762 mg (3,0 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. HPLC-Analyse (System wie in Beispiel 5) zeigt neben Pyridin (t_{ret} 4,8 Min.) und 1,5 Fl.-% Edukt (t_{ret} 9,8 Min.) das Produkt in Form zweier Diastereomere (Verhältnis ca. 1:1, t_{ret} 14,1 und 14,4 Min.) an. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis auf 70 ml eingeengt, mit 100 ml Diethylether verdünnt und mit 1 x 100 ml und 2 x 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde im Vakuum eingeengt und

der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 9,70 g eines leicht gelblichen Öls, welches gemäß HPLC eine Reinheit von 76 Fl.-% hat. Ausbeute: 23,75 mmol, 92% d. Th..

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,4 – 1,9 (m, 10H, 5 x CH₂), 2,32 (m, 2H, CH₂-C=O), 3,27 (dt, 0,5H, O-CH, ein Diastereomer), 3,50 (m, 1H, O-CH, beide Diastereomere), 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,91 (m, 0,5H, O-CH, ein Diastereomer), 4,35 (t, 0,5H, O-CH-O, ein Diastereomer), 4,56 (t, 0,5H, Aryl-CH-O, ein Diastereomer), 4,67 (dd, 0,5H, Aryl-CH-O, ein Diastereomer), 4,80 (t, 0,5H, O-CH-O, ein Diastereomer), 7,01 (m, 2H, Arom.-H), 7,22 – 7,34 (m, 2H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, positive ESI): beide Diastereomere zeigen m/z = 328 (M + NH₄⁺, Intensität 60-80%) und m/z = 209 (M + H⁺ - 2-Hydroxy-THP, Intensität 100%).

Beispiel 19

5(S)-(4-Fluorphenyl)-5-trityloxy-pentansäuremethylester



In einem 3-Halskolben mit Magnetrührer und Septum werden 13,6 g (51,7 mmol) 86% Fl.-%iger 5-(4-Fluor-phenyl)-5-(S)-hydroxy-pentansäuremethylester, 18,1 g (63,0 mmol) 97%iges Triphenylchlormethan, 12,0 ml (89,9 mmol) 99%iges 2,4,6-Collidin und 23,8 g (63,1 mmol) 98%iges Tetrabutylammoniumiodid in 36 ml Dichlormethan gelöst und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff 12 Stunden unter Rückfluß gekocht (57°C Innentemp.). HPLC-Analyse (System wie in Beispiel 5) zeigt neben Collidin (t_{ref} 8,1 Min.) und Tritylchlorid (t_{ref} 14,3 Min.), Produkt (t_{ref} 17,8 Min.) und Spuren Edukt (t_{ref} 9,8 Min.) an. Der Ansatz wird abgekühlt, mit 300 ml Dichlormethan verdünnt, mit 1 x 200 und 2 x 100 ml 10%iger wässriger Essigsäure, dann mit 2 x 100 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung gefolgt von 2 x 100 ml Wasser gewaschen. Der organischen Phase werden 100 ml n-Heptan zugesetzt (Trübung) und anschließend im Vakuum eingeengt. Dabei fällt ein Öl aus, das nach kurzer Zeit kristallisiert. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit n-Heptan und wenig Isopropanol nachgewaschen. Der Nutschkuchen wird noch dreimal mit n-Heptan durchgewalzt und abgesaugt. Das Rohprodukt (28 g braunes Harz) wird zur Entfernung der Eduktreste mit zunächst 400 ml Ethylacetat / n-Heptan 98:2, dann 400 ml 95:5 durch 28 g Kieselgel (Baker 30-60 µm) filtriert. Erhalten werden 25,4 g gelbes Harz, das gemäß

- 38 -

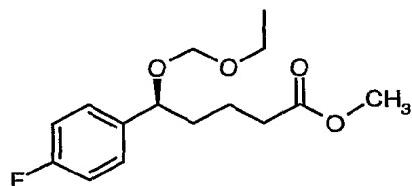
HPLC 85 Fl.-%ig war (11 Fl.-% Tritylchlorid als Verunreinigung). Ausbeute: 46,1 mmol, 89% d.Th..

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 – 1,48 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,01 (t, 2H, CH₂C=O), 3,58 (s, 3H, CO₂CH₃), 4,48 (dd, 1H, Aryl-CH-O), 6,82 (~t, 2H, Arom.-H), 7,02 (~dd, 2H, Arom.-H), 7,13 – 7,23 (m, 9H, Arom.-H), 7,43 (~dd, 6H, Arom.-H).

HPLC-MS einer chromatographisch gewonnenen 97 Fl.-%igen analytischen Probe (TOF, positive ESI): es kann nur m/z = 243 des Trityl-Kations beobachtet werden. GC-MS (injiziert in CH₂Cl₂, Det. per CI): es kann nur m/z = 243 des Trityl-Kations beobachtet werden.

Beispiel 20

5(S)-Ethoxymethoxy-5-(4-fluorphenyl)-pentansäuremethylester



In einem 4-Halskolben mit mechanischem Rührer gibt man zu einer Lösung von 10,5 g (42,7 mmol) 92%Fl.-%igem 5-(4-Fluor-phenyl)-5-(S)-hydroxy-pentansäure-methylester (Beispiel 1) in 220 ml Dichlormethan und 152 ml (1200 mmol) 99%igem Diethoxymethan unter kräftigem Rühren 40,6 g Phosphorpentoxid, wobei die Innentemperatur von zunächst 23°C auf 30°C ansteigt. Es bildet sich zunächst eine weiße Suspension, deren Partikel sich rasch zusammenklumpen und eine zähe, teilweise am Kolbenboden anhaftende und über gelb nach braun verfärbende Masse bilden. HPLC-Analyse (System wie in Beispiel 5) zeigt bereits nach 5 Min. vollständige Umwandlung des Edukts (*t_{ret}* 9,8 Min.) ins Produkt (*t_{ret}* 13,4 Min.) an. Das Reaktionsgemisch wird ohne externe Heizung 0,5 Std. bei 29°C gerührt (d.h. fortwährend exotherme Reaktion), was aber nur Zunahme einer Verunreinigung (*t_{ret}* 13,2 Min.) bewirkte. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad auf +10°C gekühlt und dem Ansatz werden 100 g Eis zugesetzt. Die zähe Feststoffmasse löst sich auch unter starkem Rühren nur langsam auf. Das Gemisch wird in einen Scheidetrichter überführt und mit 200 ml Diethylether verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird nochmals mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und mit 100 ml gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen, dann im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 13,83 g braunes Öl. Gemäß GC hat das

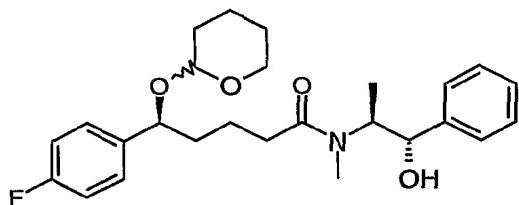
- 39 -

Rohprodukt eine Reinheit von 84 Fl.-%. Es wird im HV (0,005 mbar) durch eine verspiegelte 15cm-Vakuummantel-Vigreuxkolonne destilliert. Nach einem Vorlauf (1g, Sdp. 33 - 88°C, farbloses dünnflüssiges Öl) destilliert das Produkt (9,5 g, Sdp. 102 - 103°C, farbloses Öl) bei einer Badtemperatur von 160 – 170°C und es bleiben 3 g höher siedende Verunreinigung im Sumpf zurück. Ausbeute: 9,5 g (33,4 mmol), 78% d.Th. .

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 3H, C-CH₃), 1,56 – 1,90 (m, 4H, 2 x CH₂), 2,34 (t, 2H, CH₂-C=O), 3,48 (dqua, 1H, CH₃-CH₂), 3,67 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,72 (dqua, 1H, CH₃-CH₂), 4,52 (d, 1H, OCH₂O), 4,58 (dd, 1H, Aryl-CH-O), 4,62 (d, 1H, OCH₂O), 7,03 (~t, 2H, Arom.-H), 7,29 (~dd, 2H, Arom.-H). HPLC-MS (Infusion bei pH 7 am QuattroUltima, TOF, positive ESI): m/z = 302 (20%, M + NH₄⁺), 209 (65%, M + H⁺ - EtOCH₂OH). GC-MS (CI): m/z = 302 (11%, M + NH₄⁺), 209 (100%, M + H⁺ - EtOCH₂OH).

Beispiel 21

5(S)-(4-Fluorphenyl)-5-[tetrahydro-pyran-2(RS)-yloxy]-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid]



In einem 250 ml 4-Halsrundkolben mit Magnetrührer, Septum und Thermometer werden unter Argon zur Lösung von 2,85 g (66,8 mmol) wasserfreiem Lithiumchlorid und von 5,59 g (33,2 mmol) 98%igem (+)-Pseudoephedrin in 46 ml absolutem THF bei 0 – 2°C innerhalb 10 Min. per Spritze 5,3 ml (13,3 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft, wobei die Temperatur auf 5-6°C ansteigt. Nach 10 Min. wird eine Lösung von 9,31 g (22,8 mmol) 76 Fl.-%igem 5(S)-(4-Fluorphenyl)-5-[tetrahydro-pyran-2(RS)-yloxy]-pentansäuremethylester (aus Beispiel 18) in 9,5 ml abs. THF innerhalb 10 Min. zugetropft, wobei man auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Die klare Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. HPLC (System wie in Beispiel 5) zeigt neben Pseudoephedrin (*t*_{ret} 4,2 Min.) nur noch Spuren der beiden Diastereomeren Edukte (*t*_{ret} 14,1 und 14,4 Min.), sowie Bildung des Produkts als Diastereomerenpaar (*t*_{ret} 13,3 und 13,5 Min.) und eines Nebenprodukts (*t*_{ret} 9,0 Min.) an. Der Ansatz wird mit Eis gekühlt, und 45 ml Wasser werden zunächst sehr langsam, dann rascher zugetropft. Es bilden sich zwei Phasen. Die Hauptmenge an THF wird im Vakuum

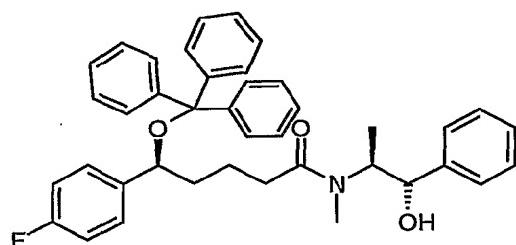
- 40 -

abdestilliert. Das Öl wird aus der Wasserphase mit 3 x 25 ml Ethylacetat extrahiert, wobei mit 6 ml 10%iger Essigsäure der pH auf 6-7 gestellt wird, um eine akzeptable Phasentrennungsgeschwindigkeit zu erzielen. Die vereinigten Extrakte werden mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und mit 20 ml Wasser gewaschen, dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird im HV getrocknet. Man erhält 13,0 g Rohprodukt als blassgelben, voluminösen festen Schaum, der gemäß HPLC eine Reinheit von 76 Fl.-% hat. Säulenfiltration des Rohprodukts durch 30 g Kieselgel 60 (0,04 – 0,063 mm) mit Ethylacetat / n-Heptan 2:8 bis 8:2 / 0,5% Triethylamin ergibt 10,6 g zähes gelbes Harz, das aus heißem Diisopropylether umkristallisiert wird. Der dicke Kristallbrei wird abgesaugt, mit wenig Diisopropylether gewaschen und im HV getrocknet. Man erhält 9,0 g körnige, farblose Kristalle, die gemäß HPLC 95 Fl.-%ig sind, als 1:1-Diastereomerenpaar, Schmp. 93 – 95 °C. Ausbeute: 19,3 mmol entsprechend 85% d.Th..

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Beide Diastereomere zeigen je zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens von je 2 Rotameren (Verhältnis ca. 2,8 : 1). Signale des Hauptrotamers wurden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = 0,94 (#, 2 x d), 1,09 (*, d) und 1,13 (*, d) (3H, C-CH₃); 1,38 – 1,93 (m, 10H, 5 x CH₂); 2,18 – 2,55 (m, 2H, CH₂-C=O); 2,76 (*), 2,78 (*) und 2,89 (#) (3 x s, 3H, N-CH₃); 3,27 und 3,92 (dt, 1H, OCH₂); 3,48 (m, 1H, OCH₂); 3,97 (#) und 4,43 (*) (2 x qui, 1H, CHCH₃); 4,18 (br., 1H, OH); 4,35 und 4,81 (2 x t, 1H, O-CH-O); 4,54 und 4,68 (verdeckt bzw. dd, 1H, Aryl-CH-O); 4,57 (t, 1H, CH-OH); 7,01 (2 x t, 2H, Arom.-H); 7,22 – 7,41 (m, 7H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): m/z = 444 (58%, M + H⁺), 360 (100%, M + H⁺ - DHP), 342 (68%, M + H⁺ - THPOH).

Beispiel 22

5(S)-(4-Fluorphenyl)-5-trityloxy-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid]



In einem 3-Halskolben mit Magnetrührer, Septum und Thermometer werden unter Argon zur Lösung von 1,90 g (44,4 mmol) wasserfreiem Lithiumchlorid und von 3,74 g (22,2

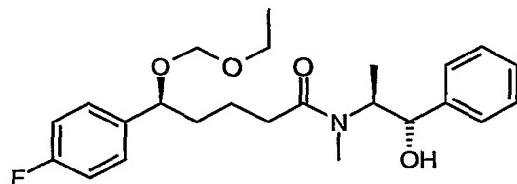
- 41 -

mmol) 98%igem (+)-Pseudoephedrin in 30 ml absolutem THF bei 0 – 2°C innerhalb 10 Min. per Spritzenpumpe 3,97 ml (9,93 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft, wobei die Temperatur auf 5-6°C ansteigt. Nach 10 Min. wird eine Lösung von 10,50 g (19,0 mmol) 85 Fl.-%igem 5(S)-(4-Fluorphenyl)-5-trityloxy-pentansäuremethylester (aus Beispiel 19) in 10 ml absolutem THF innerhalb 5 Min. zugetropft, wobei man auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Die klare Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. HPLC (System wie in Beispiel 5) zeigt neben Pseudoephedrin (t_{ret} 4,2 Min.) nur noch Spuren des Edukts (t_{ret} 17,8 Min.), sowie Bildung des Produkts (t_{ret} 17,0 Min.) an. Der Ansatz wird mit Eis gekühlt, und 30 ml Wasser werden zunächst sehr langsam, dann rascher zugetropft. Es bilden sich zwei Phasen. Die Hauptmenge an THF wird im Vakuum abdestilliert. Das Öl wird aus der Wasserphase mit 3 x 15 ml Ethylacetat extrahiert, wobei der pH mit 4 ml 10%iger wässriger Essigsäure zwecks Erzielung ausreichender Phasentrennungsgeschwindigkeit auf 6 gestellt wird. Die vereinigten Extrakte werden mit 15 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und mit 15 ml Wasser gewaschen, dann das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird im HV getrocknet. Man erhält 13,2 g Rohprodukt als gelben, voluminösen festen Schaum, der gemäß HPLC eine Reinheit von 72 Fl.-% hat. Mitteldruck-Säulenchromatographie [130 g Kieselgel 60 (Merck), 0,04 – 0,063 mm, Konditionierung mit 0,4 L Ethylacetat / Heptan 2:8 plus 0,5% Triethylamin, Laufmittel 100 ml Ethylacetat / Heptan 2:8 plus 0,5% Triethylamin gefolgt von 1 L Ethylacetat / Heptan 1:1 plus 0,5% Triethylamin, Fluß 25 ml / Min., Sammlung von Fraktionen à 20 ml (65 Sek.)] ergibt das Produkt als blassgelbes Harz, das gemäß HPLC eine Reinheit von 97 Fl.-% hat. Ausbeute: 9,40 g (15,2 mmol) entsprechend 80% d.Th..

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Das Produkt zeigt zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens von 2 Rotameren (Verhältnis ca. 2,7 : 1). Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = 0,86 (#) und 1,03 (*) (2 x d, 3H, C-CH₃); 1,16 – 1,54 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,87 – 2,04 (*) und 2,04 – 2,20 (#) (2 x m, 2H, CH₂-C=O); 2,63 (*) und 2,83 (#) (2 x s, 3H, N-CH₃); 3,76 (#) und 4,34 (*) (2 x ~qui, 1H, CH₂CH₃); 4,16 (br s, 1H, OH); 4,45 – 4,56 (m, 2H, Aryl-CH₂-O und CHO₂H); 6,76 (#) und 6,80 (*) (2 x t, 2H, Arom.-H); 7,02 (dd, 2H, Arom.-H); 7,12 – 7,38 (m, 14H, Arom.-H); 7,44 (dd, 6H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): m/z = 243 (100%, Ph₃C⁺). MS (Infusion in Quattro Ultima, TOF, negative ESI): m/z = 660 (100%, M + AcO⁻).

Beispiel 23

5(S)-Ethoxymethoxy-5-(4-fluorphenyl)-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid]



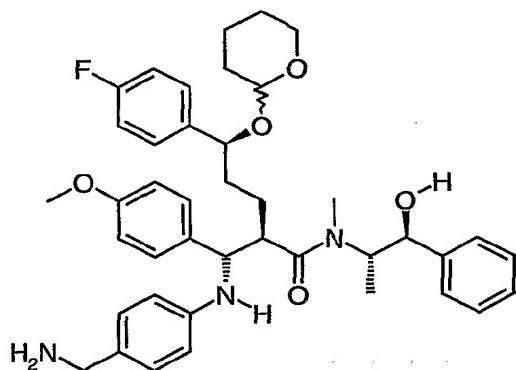
In einem 3-Halskolben mit Magnetrührer, Septum und Thermometer werden unter Argon zur Lösung von 1,91 g (44,7 mmol) wasserfreiem Lithiumchlorid und von 3,74 g (22,2 mmol) 98%igem (+)-Pseudoephedrin in 30 ml absolutem THF bei 0 – 2°C innerhalb 10 Min. per Spritzenpumpe 3,56 ml (8,91 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach 10 Min. wird eine Lösung von 5,68 g (18,4 mmol) 92 Fl.-%igem 5(S)-Ethoxymethoxy-5-(4-fluorphenyl)-pentansäuremethylester (aus Beispiel 20) in 7,5 ml abs. THF innerhalb 30 Min. per Spritzenpumpe zugetropft, wobei man auf Raumtemperatur erwärmen lässt. Die klare Reaktionslösung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. HPLC (System wie in Beispiel 5) zeigte neben 7 Fl.-% Pseudoephedrin (t_{ret} 4,2 Min.) nur noch Spuren (<1 Fl.-%) des Edukts (t_{ret} 13,4 Min.), sowie Bildung des Produkts (68 Fl.-%, t_{ret} 12,7 Min.) an. Der Ansatz wird mit Eis gekühlt, und 30 ml Wasser werden zunächst sehr langsam, dann rascher zugetropft. Es bilden sich zwei Phasen. Die Hauptmenge an THF wird im Vakuum abdestilliert und das sich abscheidende Öl mit 1 x 30 ml und 2 x 15 ml Ethylacetat extrahiert, wobei der pH-Wert zur Erzielung einer ausreichend schnellen Phasentrennung mit 4 ml 10%iger wässriger Essigsäure auf 6 gestellt wurde. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 15 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und mit 15 ml Wasser gewaschen, im Vakkum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 8,40 g eines gelblichen Öls, das langsam kristallisiert. Das Rohprodukt wird in 10 ml Diisopropylether intensiv verrührt und zum Rückfluß erhitzt, wobei der größte Teil des Feststoffs in Lösung geht. Es wird langsam auf 10°C abgekühlt, das Kristallisat abgesaugt, mit 2 ml Diisopropylether nachgewaschen, und die Kristalle werden im HV getrocknet. Man erhält 5,90 g farblosen Feststoff, Schmp. 91-92°C, der gemäß HPLC-Analyse eine Reinheit von 92 Fl.-% hat. Ausbeute: 13,00 mmol entsprechend 71% d.Th..

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Das Produkt zeigt zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens von 2 Rotameren (Verhältnis ca. 2,7 : 1). Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden

der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. $\delta = 0,94$ (#) und $1,08$ (*) ($2 \times d$, $3H$, C-CH₃); $1,15$ (#) und $1,16$ (*) ($2 \times t$, $3H$, CH₂-CH₃); $1,53 - 1,91$ (m, $4H$, CH₂-CH₂); $2,21 - 2,55$ (m, $2H$, CH₂-C=O); $2,78$ (*) und $2,89$ (#) ($2 \times s$, $3H$, N-CH₃); $3,46$ (m, $1H$, OCH-CH₃), $3,70$ (m, $1H$, OCH-CH₃); $3,95$ (#) und $4,44$ (*) ($2 \times \sim$ qui, $1H$, CHCH₃); $4,19$ (br s, $1H$, OH); $4,51$ (d, $1H$, O-CH-O); $4,57$ (m, $2H$, Aryl-CH-O und CHO-H); $4,61$ (d, $1H$, O-CH-O), $7,01$ (~t, $2H$, Arom.-H); $7,22 - 7,41$ (m, $7H$, Arom.-H). HPLC-MS (Quattroultima, TOF, positive ESI): m/z = 418 (100%, M + H⁺), 342 (32%, M + H⁺ - EtOCH₂OH).

Beispiel 24

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-[4-fluorophenyl]-5-[tetrahydro-pyran-2(RS)-yloxy]-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid] (THP-geschütztes, Imin-entschütztes Mannich-Produkt“)



Lithiumchlorid (99%ig) wird 3 Std. bei $150-200^{\circ}\text{C}$ / 4×10^{-3} mbar getrocknet.

Diisopropylamin (99,5%ig) wird frisch von CaH₂ abdestilliert und enthält dann 0,02 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration. THF wird mittels durchperlendem, getrocknetem Argon entgast und enthält <0,005 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration.

In einem gut ausgeheizten Dreihalsrundkolben mit Magnetrührer, Septum, Argonzuleitung und Tieftemperaturthermometer werden zu $2,53$ g (59,1 mmol) getrocknetem Lithiumchlorid $12,0$ ml THF und $3,2$ ml (22,5 mmol) Diisopropylamin gegeben. Es wird im Trockeneis / Aceton – Bad auf -78°C abgekühlt, und $8,3$ ml (20,8 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden innerhalb von 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft. Es liegt ein dicker Brei vor. Man lässt auf 0°C erwärmen und röhrt noch 5 Min. bei 0°C nach, wobei sich eine trübe Lösung bildet. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt, wobei wieder ein dicker, nur noch schwer rührbarer Brei entsteht. Eine

Lösung aus 4,44 g (9,51 mmol) des 95 Fl.-%igen Pseudoephedrinamids (aus Beispiel 21) in 20 ml THF wird innerhalb von 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft. Der Ansatz färbt sich blassgelb und der Feststoff geht in Lösung. Es wird 1 Std. bei -78°C nachgerührt. Man lässt auf 0°C erwärmen, röhrt bei dieser Temperatur noch 15 Min., sowie weitere 5 Min. bei Raumtemperatur und kühlt wieder auf 0°C ab. Eine Lösung aus 7,17 g (20,0 mmol, 2 Äquiv. bezogen auf Amid) des Bisimins (aus Beispiel 4) in 24 ml THF wird innerhalb 10 Min. zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch orange färbt und beim anschließenden 3-stündigen Röhren bei 0°C braun wird. HPLC-Monitoring des Reaktionsverlaufs (System wie in Beispiel 5) zeigt das Imin-geschützte Mannich-Produkt (48 Fl.-%) als 1:1 Diastereomerenpaar (t_{ret} 16,3 und 16,7 Min.) neben unumgesetztem Pseudoephedrinamid als Diastereomerenpaar (6 Fl.-%; t_{ret} 13,3 und 13,6 Min.) und überschüssigem Diimin (t_{ret} 14,0 Min.) an. Das eiskalte Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff und Röhren in 112 ml Eis / Wasser gegossen, wobei es sich gelb färbt und sich zwei Phasen bilden. Es wird mit 1 x 80 ml und 2 x 35 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 12,0 g gelben, amorphen, klebrigen Schaum, der gemäß HPLC aus 45 Fl.-% Imin-geschütztem Mannich-Produkt, 6 Fl.-% Pseudoephedrinamid (Edukt) und Diimin besteht. Dieses Rohprodukt wird einer chromatographischen Reinigung unter gleichzeitiger Abspaltung der Imin-Schutzgruppe unterworfen. Dazu wird in einer Büchi-Mitteldruckanlage eine Glassäule (Durchmesser 7,0 cm, Länge 46 cm) mit 1770 ml (ca. 900 g) Kieselgel 60 (Merck, 0,04 – 0,063 mm) befüllt. Die Säule wird bei einem Fluß von 130 ml / Min. mit 1,5 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1,5 : 0,3, dann mit 2 L CH₂Cl₂ konditioniert. Dann wird das Rohprodukt, gelöst in 15 ml CH₂Cl₂, auf die Säule aufgegeben. Unpolare Verunreinigungen werden mit 1 L CH₂Cl₂, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 99:1, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 98:2, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 95:5 eluiert. Das sich auf der Säule wässrig entschützende Produkt wird dann mit 1 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 0,5 : 0,1, gefolgt von 3 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1 : 0,2, gefolgt von 2 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1,5 : 0,3 eluiert. Es werden Fraktionen zu ca. 140 ml genommen (95 Sek. Füllzeit). Fraktionen 25-31 werden unter Vorlage von Toluol vereinigt. Das Toluol verhindert durch azeotropes Ausschleppen des Wassers, dass das Produkt beim Einengen in Wasserresten aus dem Ammoniak zurückbleibt, in dem es Retro-Mannich-Reaktion erleiden würde. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 4,50 g beiges, amorphes Gel, das gemäß HPLC >99 Fl.-%ig ist. Ausbeute: 6,51 mmol entsprechend 68% d.Th..

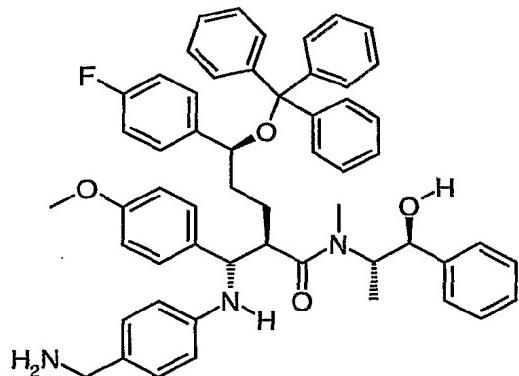
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Es liegen vier Signalsätze vor, da das Produkt aufgrund des Chiralitätszentrums in der THP-Schutzgruppe ein ca. 1:1 Diastereomeren-Gemisch ist und

- 45 -

für jedes Diastereomer zwei Rotamere (Verhältnis ca. 3,2 : 1) der Amidfunktion auftreten. Das Spektrum ist komplex, sodass die Signalzuordnungen mit Unsicherheiten behaftet sind. Aus dem gleichen Grund ist eine zuverlässige Abschätzung der Diastereoselektivität der Mannich-Addition weder mittels NMR, noch per HPLC, des Reaktionsprodukts möglich. Signale des Hauptrotamers wurden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden entweder der Überlagerung von Rotamer-Signalen zugeordnet oder können wegen der Komplexität des Spektrums nicht eindeutig einem bestimmten Rotamer zugeordnet werden. $\delta = 0,67$ (*), $0,67$ (*), $0,81$ (#), $0,83$ (#) (4 x d, 3H, C-CH₃); $1,30 - 2,13$ (m, 13-14 H, 5 x CH₂, CH-C=O, NH₂, evtl. auch OH); $2,29$ (*), $2,34$ (*), $2,83$ (#) (3 x s, 3H, NCH₃; $3,07 - 3,50$ (m, 2H, CH-NHArlyl, O-CH-CH₂); $3,58$ (#), $3,64$ (*) (2 x s, verbreitert, 2H, CH₂NH₂); $3,73$ (*), $3,73$ (*), $3,75$ (#) (3 x s, 3H, OCH₃); ca. $3,75 - 3,91$ (m, 1H, O-CH-CH₂); $4,05 - 4,79$ (m, 4-5H, CHCH₃, CHO_H, CHOTHP, OCHO, evtl. auch OH); $5,94$ (#), $5,98$ (*) (2 x t, teilweise verdeckt, 1H, Arom.-H); $6,41$ (*), $6,43$ (*), $6,44$ (#), $6,46$ (#) (4 x d, 2H, Arom.-H); $6,75$, $6,77$ (2 x d, 2H, Arom.-H); $6,84 - 7,44$ (m, 13H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): zwei diastereomere Produkte (Verhältnis 1:1, t_{ret} 14,38 und 14,81 Min.), beide zeigen m/z = 684 (100%, M + H⁺), 667 (22% bzw. 15%, M + H⁺ - NH₃), 583 (68% bzw. 61%, M + H⁺ - THP-O⁻). MS (Infusion in Quattro Ultima, TOF, positive ESI): m/z = 684 (100%, M + H⁺), 667 (76%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 25

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-[1(4-fluor-phenyl)-5-trityloxy]-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid] (Trityl-geschütztes, Imin-entschütztes Mannich-Produkt“)



Lithiumchlorid (99%ig) wird 3 Std. bei 150-200°C / 4 x 10⁻³ mbar getrocknet.

Diisopropylamin (99,5%ig) wird frisch von CaH₂ abdestilliert und enthält dann 0,02 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration. THF wird mittels durchperlendem, getrocknetem Argon entgast und enthält <0,005 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration.

In einem gut ausgeheizten 250ml-Vierhalsrundkolben mit Magnetrührer, Septum, Argonzuleitung und Tieftemperaturthermometer werden zu 2,53 g (59,1 mmol) getrocknetem Lithiumchlorid 12,0 ml THF und 3,2 ml (22,5 mmol) Diisopropylamin gegeben. Es wird im Trockeneis / Aceton – Bad auf -78°C abgekühlt und 8,3 ml (20,8 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden innerhalb von 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft. Es liegt ein dicker Brei vor. Man lässt auf 0°C erwärmen und röhrt noch 5 Min. bei 0°C nach, wobei sich eine trübe Lösung bildet. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt, dann eine Lösung aus 6,02 g (9,70 mmol) des 97 Fl.-%igen Pseudoephedrinamids (aus Beispiel 22) in 20 ml THF innerhalb 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft, wobei sich der Ansatz ocker färbt. Es wird 1 Std. bei -78°C nachgerührt. Man lässt auf 0°C erwärmen, röhrt bei dieser Temperatur noch 15 Min., sowie weitere 5 Min. bei Raumtemperatur und kühlt wieder auf 0°C ab. Eine Lösung aus 7,17 g (20,0 mmol, 2 Äquiv. bezogen auf Amid) des Bisimins (aus Beispiel 4) in 24 ml THF wird innerhalb 10 Min. zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch dunkelbraun färbt. Es wird 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. HPLC-Monitoring des Reaktionsverlaufs (System wie in Beispiel 5) zeigt nach 1 Stunde das Imin-geschützte Mannich-Produkt (47 Fl.-%, t_{ret} 18,7 Min.) neben unumgesetztem Edukt (5,7 Fl.-%; t_{ret} 17,06 Min.) und überschüssigem Diimin (t_{ret} 14,0 Min.) an. Das eiskalte Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff und Röhren in 112 ml Eis / Wasser gegossen, wobei es sich gelb färbt und sich zwei Phasen bilden. Es wird mit 1 x 80 ml und 2 x 35 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 13,2 g gelben, amorphen, festen Schaum, der gemäß HPLC aus 45 Fl.-% Imin-geschütztem Mannich-Produkt, 7 Fl.-% Pseudoephedrinamid (Edukt) und Diimin besteht. Dieses Rohprodukt wird einer chromatographischen Reinigung unter gleichzeitiger Abspaltung der Imin-Schutzgruppe unterworfen. Dazu wird in einer Büchi-Mitteldruckanlage eine Glassäule (Durchmesser 7,0 cm, Länge 46 cm) mit 1770 ml (ca. 900 g) Kieselgel 60 (Merck, 0,04 – 0,063 mm) befüllt. Die Säule wird bei einem Fluß von 130 ml / Min. mit 1,5 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1,5 : 0,3 , dann mit 2 L CH₂Cl₂ konditioniert. Dann wird das Rohprodukt, gelöst in 15 ml CH₂Cl₂, auf die Säule aufgegeben. Unpolare Verunreinigungen werden mit 1 L CH₂Cl₂ , gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 99:1, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 98:2, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 95:5 eluiert. Das sich auf der Säule wässrig entschützende Produkt wird dann mit 1 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 0,5 : 0,1 , gefolgt von 3 L CH₂Cl₂ / MeOH /

- 47 -

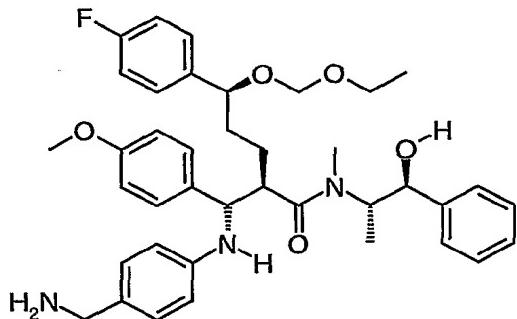
NH_4OH (25%ig) 9 : 1 : 0,2, gefolgt von 2 L CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (25%ig) 9 : 1,5 : 0,3 eluiert. Es werden Fraktionen zu ca. 140 ml genommen (95 Sek. Füllzeit). Fraktionen 10-30 wurden unter Vorlage von Toluol vereinigt. Das Toluol verhindert durch azeotropes Ausschleppen des Wassers, dass das Produkt beim Einengen in Wasserresten aus dem Ammoniak zurückbleibt, in dem es Retro-Mannich-Reaktion erleiden würde. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 5,30 g braunen, amorphen, festen Schaum, der gemäß HPLC 97 Fl.-%ig ist. Ausbeute: 6,11 mmol entsprechend 63% d.Th..

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Es liegen zwei Signalsätze vor, da zwei Rotamere (Verhältnis ca. 3 : 1) der Amidfunktion auftreten. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotamer-Signalen zugeordnet. $\delta = 0,64$ (*), 0,72 (#) (2 x d, 3H, C- CH_3); 1,30 - 1,68 (m, 5H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}}$ -C=O); 2,08 (s, sehr breit, 1H, OH); 2,14 (s, scharf, 2H, NH₂); 2,35 (*), 2,74 (#) (2 x s, 3H, NCH₃); 2,72 (*), 2,81 (#) (2 x m, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -NHAryl); 3,59 (#), 3,66 (*) (2 x s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{NH}_2}$); 3,71 (*), 3,74 (#) (2 x s, 3H, OCH₃); 3,73 (#, größtenteils überlagert), 4,55 (*, qui) (1H, $\underline{\text{CHCH}_3}$); 4,26 (#), 4,43 (*) (2 x dd, 1H, $\underline{\text{CHOTrityl}}$); 4,30 (d, 1H, NH-Aryl); 4,36 (t, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$); 6,34 (*), 6,35 (#) (2 x d, 2H, Arom.-H); 6,70 – 7,45 (m, 30H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): einheitlicher Peak, t_{ret} 21,82 Min.), m/z = 842 (8%, M + H⁺), 583 (98%, M + H⁺ - Ph₃CO[·]), 243 (100%, Ph₃C⁺).

HPLC, HPLC-MS und $^1\text{H-NMR}$ des Mannich-Produkts liefern keine Hinweise auf ein in geringer Menge enthaltenes Diastereomer. Die Stereoselektivität der Mannich-Addition scheint darum hoch zu sein.

Beispiel 26

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-[(ethoxymethoxy)-(4-fluor-phenyl)]-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamid] („Ethoxymethoxy-geschütztes, Imin-entschütztes Mannich-Produkt“)



Lithiumchlorid (99%ig) wird 3 Std. bei 150-200°C / 4 x 10⁻³ mbar getrocknet.

Diisopropylamin (99,5%ig) wird frisch von CaH₂ abdestilliert und enthält dann 0,02 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration. Tetrahydrofuran (THF, Fluka) wird mittels durchperlendem, getrocknetem Argon entgast und enthält <0,005 Gew.-% Wasser gemäß Karl-Fischer-Titration.

In einem gut ausgeheizten Vierhalsrundkolben mit Magnetührer, Septum, Argonzuleitung und Tieftemperaturthermometer werden zu 3,54 g (82,7 mmol) getrocknetem Lithiumchlorid 17,0 ml THF und 4,44 ml (31,5 mmol) Diisopropylamin gegeben. Es wird im Trockeneis / Aceton – Bad auf -78°C abgekühlt und 11,7 ml (29,3 mmol) einer 2,5-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan werden innerhalb von 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft, wobei Gelbfärbung eintritt. Man lässt auf 0°C erwärmen und röhrt noch 5 Min. bei 0°C nach. Es wird erneut auf -78°C abgekühlt, dann eine Lösung aus 5,84 g (12,87 mmol) des 92 Fl.-%igen Pseudoephedrinamids (aus Beispiel 23) in 28 ml THF innerhalb 20 Min. per Spritzenpumpe zugetropft, wobei sich der Ansatz gelb färbt. Es wird 1 Std. bei -65°C nachgerührt. Man lässt auf 0°C erwärmen, röhrt bei dieser Temperatur noch 15 Min., sowie weitere 5 Min. bei Raumtemperatur und kühlt wieder auf 0°C ab. Eine Lösung aus 10,0 g (27,9 mmol, 2 Äquiv. bezogen auf Amid) des Bisimins (aus Beispiel 4) in 33 ml THF wird innerhalb 5 Min. zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch orangerot färbt. Es wird 2,5 Stunden bei 0°C gerührt. HPLC-Monitoring des Reaktionsverlaufs (System wie in Beispiel 5) zeigt nach 2 Stunden das Imin-geschützte Mannich-Produkt (40 Fl.-%, t_{ret} 16,0 Min.) neben unumgesetztem Edukt (4,8 Fl.-%; t_{ret} 12,7 Min.) und überschüssigem Diimin (t_{ret} 13,9 Min.) an. Das eiskalte Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff und Röhren in 156 ml Eis / Wasser gegossen, wobei es sich gelb färbt und sich zwei Phasen bilden. Es wird mit 1 x 110 ml und 2 x 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 16,2 g braunen, amorphen, festen Schaum. Dieses Rohprodukt wird einer chromatographischen Reinigung unter gleichzeitiger Abspaltung der Imin-Schutzgruppe unterworfen. Dazu wurde in einer Büchi-Mitteldruckanlage eine Glassäule (Durchmesser 7,0 cm, Länge 46 cm) mit 1770 ml (ca. 900 g) Kieselgel 60 (Merck, 0,04 – 0,063 mm) befüllt. Die Säule wird bei einem Fluß von 130 ml / Min. mit 3 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1,5 : 0,3 , gefolgt von 2 L CH₂Cl₂ konditioniert. Dann wird das Rohprodukt, gelöst in 30 ml CH₂Cl₂, auf die Säule aufgegeben. Unpolare Verunreinigungen werden mit 1 L CH₂Cl₂ , gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 99:1, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 98:2, gefolgt von 0,5 L CH₂Cl₂ / MeOH 95:5 eluiert. Das sich auf der Säule wässrig entschüttende Produkt wird dann mit 1

- 49 -

L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 0,5 : 0,1 , gefolgt von 4 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1 : 0,2, gefolgt von 1 L CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (25%ig) 9 : 1,5 : 0,3 eluiert. Es werden Fraktionen zu ca. 140 ml genommen (95 Sek. Füllzeit). Gegen Chromatographieende wird das Fraktionsvolumen geringer, da der Druck abfällt. In Fraktion 10 werden zwei Diastereomere (213 mg, beiger amorpher fester Schaum) des Mannich-Hauptprodukts in fast reiner Form erhalten. Fraktionen 13 – 24, das reine Mannich-Hauptprodukt enthaltend, werden unter Vorlage von Toluol vereinigt. Das Toluol verhindert durch azeotropes Ausschleppen des Wassers, dass das Produkt beim Einengen in Wasserresten aus dem Ammoniak zurückbleibt, in dem es Retro-Mannich-Reaktion erleiden würde. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 5,56 g hellbraunen, amorphen, festen Schaum, der gemäß HPLC 99 Fl.-%ig ist. Ausbeute: 8,37 mmol entsprechend 65% d.Th..

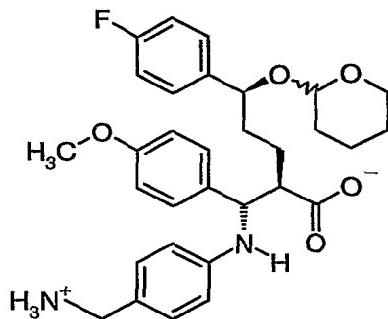
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Es liegen zwei Signalsätze vor, da zwei Rotamere (Verhältnis ca. 3,5 : 1) der Amidfunktion auftreten. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = 0,67 (*), 0,81 (#) (2 x d, 3H, C-CH₃); 1,08 (#), 1,10 (*) (2 x t, 3H, OCH₂CH₃); 1,50 - 2,14 (m, 5H, CH₂-CH₂-CH-C=O); 2,31 (*), 2,83 (#) (2 x s, 3H, NCH₃); 3,16 (*), 3,45 (#) (2 x dqua, 1H, NCH-CH₃); 3,27 (#), 3,41 (*) (2 x dd, 1H, CHNHAryl); 3,57 (#), 3,63 (*) (2 x s, verbreitert, 2H, CH₂NH₂); 3,72 (*), 3,76 (#) (2 x s, 3H, OCH₃); 4,15 (#), 4,74 (*) (2 x ~qui breit, 1H, CHOH); 4,36 (dd, 1H, CHOCH₂O); 4,44 (#), 4,52 (*) (2 x qua, 2H, CH₂CH₃); 4,48 (d, 1H, OCHO); 4,58 (d, 1H, OC₂HO); 5,97 (d, verbreitert, 1H, Aryl-NH); 6,42 (*), 6,44 (#) (2 x d, 2H, Arom.-H); 6,63 – 7,43 (m, 15H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): einheitlicher Peak, t_{ret} 13,30 Min.), m/z = 658 (100%, M + H⁺), 641 (32%, M + H⁺ - NH₃), 536 (32%, M + H⁺ - H₂NCH₂-C₆H₄-NH₂).

HPLC, HPLC-MS und ¹H-NMR des Mannich-Produkts liefern keine Hinweise auf ein in geringer Menge enthaltenes Diastereomer. Stereoisomere sind nur in der Vorfraktion 10 (231 mg) enthalten. Die Stereoselektivität der Mannich-Addition ist darum hoch (Summe Diastereomere ca. 4%).

Beispiel 27

2(R)-[*I*(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5-(4-fluor-phenyl)-5(S)-[tetrahydro-pyran-2(RS)-yloxy]-pentansäure

- 50 -



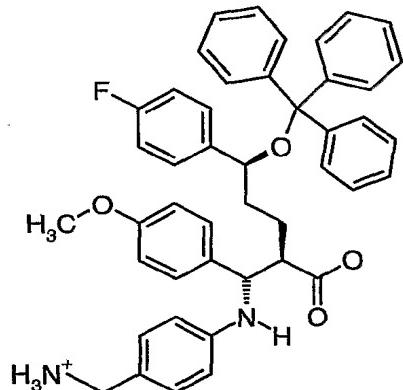
In einem Dreihalskolben mit Rührfisch und Rückflußkühler wird unter Stickstoff die klare, gelbe Lösung von 2,07 g (3,00 mmol) >99 Fl.-%igem THP-geschütztem, Iminentschütztem Mannich-Produkt (aus Beispiel 24) in 15 ml Ethanol auf 75°C erwärmt, und es werden 10,0 ml (32,2 mmol) 3,22 N wässrige Natronlauge langsam zugetropft. Das Gemisch wird dann 6 Tage unter Konstanthaltung des Volumens (gelegentliche Ethanol-Zugabe zum Ausgleich von Verdunstungsverlusten) zum Rückfluß erhitzt. HPLC-Monitoring (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt 95% Umsatz zu vier isomeren Produkten (Peakflächen-Verhältnis 17,8 : 12,5 : 38,8 : 30,8; t_{ret} 8,36, 8,40, 8,53 und 8,63 Min.) und (bei 210 nm-Analyse) abgespaltenes Pseudoephedrin bei t_{ret} 4,4 Min. an. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, 20 ml Wasser zugesetzt und anschließend im Vakuum auf ca. 20 ml Gesamtvolumen eingeengt, um das Ethanol zu entfernen. Dem wässrigen Rückstand werden erneut 20 ml Wasser zugesetzt und erneut eingeengt. Der auskristallisierte Feststoff wird durch Zugabe von 20 ml Wasser wieder gelöst. Die wässrige Lösung wird mit 2 x 20 ml Diethylether gewaschen. Die wässrige Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch langsames Zutropfen von 14,4 ml 2N wässriger Salzsäure unter Kontrolle mit einer pH-Elektrode ausgehend von pH 13,2 auf pH 7,5 gestellt, wobei ein zunehmend dicker Feststoffbrei ausfällt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im HV über Phosphorpentoxid getrocknet. Dieses Rohprodukt (2,57 g, 160% d.Th.) enthält Silicate, die durch die Einwirkung der heißen Natronlauge auf die Kolbenwand entstehen. Das Rohprodukt wird mit 125 ml Ethanol versetzt und die Suspension 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ungelöste Rückstand wird mittels Glasfritte abgesaugt und mehrmals mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 1,11 g (2,07 mmol, 69% d.Th.) beigen, amorphen festen Schaum, der gemäß HPLC 99 Fl.-%ig ist und aus den vier Diastereomeren im Verhältnis 18 : 13 : 38 : 31 besteht, praktisch unverändert gegenüber der Isomeren-Zusammensetzung des ausreagierten Reaktionsgemischs. Bei ca. 31% des Edukts epimerisiert also das Stereozentrum α zur Carbonylgruppe. Gewünschtes Produkt und sein Epimer liegen beide aufgrund des Stereozentrums der THP-Schutzgruppe als ca. 1.3 : 1-Gemisch zweier Diastereomere vor.

- 51 -

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20-1,84 (m, 10H, 5 x CH₂), 2,26-2,46 (m, 1H, CHCO₂), 3,17 (m, 1H, OCH₂CH₂), 3,38 (m, 1H, OCH₂CH₂), 3,58 (s leicht verbreitert, 2H, CH₂N), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,17-4,63 (m, 4H, CHNHArlyl, ArylCHOCHO-), 6,32 (m, 2H, Arom.-H), 6,75 (dt, 2H, Arom.-H), 6,95 (m, 2H, Arom.-H), 7,07 (dt, 2H, Arom.-H), 7,13-7,32 (m, 4H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): alle 4 Isomere (t_{ret} = 11,60 , 11,91 , 12,16 und 12,55 Min.) zeigen m/z = 537 (3-10%, M + H⁺), 520 (100%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 28

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5-(4-fluor-phenyl)-5(S)-(trityloxy)-pentansäure



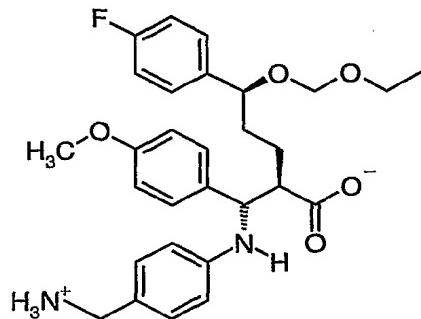
In einem Dreihalskolben mit Rührfisch und Rückflußkühler wird unter Stickstoff die klare, gelbe Lösung von 2,19 g (2,52 mmol) 97 Fl.-%igem Trityl-geschütztem, Imin-entschütztem Mannich-Produkt (aus Beispiel 25) in 15 ml Ethanol auf 75°C erwärmt, und 9,0 ml (29,0 mmol) 3,22 N wässrige Natronlauge werden langsam zugetropft. Die braune trübe Lösung wird dann 7 Tage unter starkem Rühren und unter Konstanthaltung des Volumens (gelegentliche Ethanol-Zugabe zum Ausgleich von Verdunstungsverlusten) zum Rückfluß erhitzt. HPLC-Monitoring (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt 92% Umsatz zu zwei isomeren Produkten (Peakflächen-Verhältnis 40 : 60; t_{ret} 12,1 und 12,2 Min.) und (bei 210 nm-Analyse) abgespaltenes Pseudoephedrin (t_{ret} 4,4 Min.) an. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, 20 ml Wasser werden zugesetzt und anschließend im Vakuum auf ca. 20 ml Gesamtvolume eingeengt, um das Ethanol zu entfernen. Dem wässrigen Rückstand werden erneut 20 ml Wasser zugesetzt und erneut eingeengt. Es werden 20 ml Wasser zugegeben. Die entstehende Emulsion wird mit 2 x 20 ml Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird im Eisbad gekühlt und durch langsames

Zutropfen von 12,5 ml 2N wässrige Salzsäure unter Kontrolle mit einer pH-Elektrode ausgehend von pH 13,2 auf pH 7,5 gestellt, wobei ein zunehmend dicker Feststoffbrei ausfällt. Er wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im HV über Phosphorpentoxid getrocknet. Dieses Rohprodukt (2,38 g, 136% d.Th.) enthält Silicate, die durch die Einwirkung der heißen Natronlauge auf die Kolbenwand entsteht. Das Rohprodukt wird mit 125 ml Ethanol versetzt und die Suspension 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ungelöste Rückstand wird mittels Glasfritte abgesaugt und mehrmals mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 1,48 g (2,13 mmol, 84% d.Th.) beige, amorphen festen Schaum, der gemäß HPLC 95 Fl.-%ig ist und aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 38 : 62 besteht. Die 38% Diastereomer entstehen durch Epimerisierung des Stereozentrums α zur Carbonylgruppe während der Amidspaltung.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,10-1,36 (m, 2H, CH₂), 1,48-1,65 (m, 2H, CH₂), 2,05 (m, 1H, CHCO₂), 3,55 (s, breit, 3H, NH₃⁺), 3,62 (s, 2H, CH₂N), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 4,03 (d, 1H, NH), 4,25 (m, 1H, CHN), 4,44 (~t, 1H, CHOCPh₃), 6,24 (m, 2H, Arom.-H), 6,64 und 6,70 (2 x d, 2H, Arom.-H), 6,73-7,10 (m, 8H, Arom.-H), 7,10-7,25 (m, 9H, Arom.-H), 7,25-7,37 (m, 6H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattroulta, TOF, positive ESI): beide Diastereomere ($t_{\text{ret}} = 15,54$ und 16,18 Min.) zeigen m/z = 694 (4 bzw. 12%, M⁺), 678 (94 bzw. 81%, M + H⁺ - NH₃), 436 (100%, M + H⁺ - Ph₃CO⁻), 243 (87 bzw. 72%, Ph₃C⁺).

Beispiel 29

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-(ethoxymethoxy)-5-(4-fluor-phenyl)-pentansäure



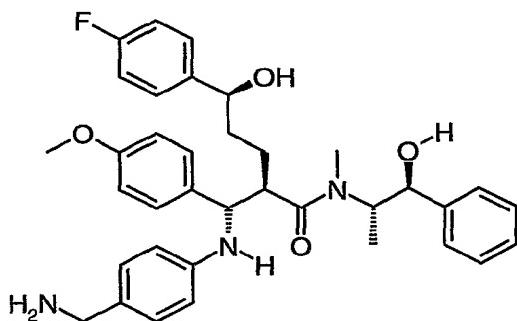
In einem Dreihalskolben mit Rührfisch und Rückflußkühler wird unter Stickstoff die klare, gelbe Lösung von 1,99 g (3,00 mmol) >99 Fl.-%igem Ethoxymethoxy-geschütztem, Imin-entschütztem Mannich-Produkt (aus Beispiel 26) in 15 ml Ethanol auf 75°C erwärmt, und 10,0 ml (32,2 mmol) 3,22 N wässrige Natronlauge werden langsam zugetropft. Die

blassgelbe klare Lösung wird dann 4 Tage unter starkem Rühren und unter Konstanthaltung des Volumens (gelegentliche Ethanol-Zugabe zum Ausgleich von Verdunstungsverlusten) zum Rückfluß erhitzt. HPLC-Monitoring (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) zeigt 94% Umsatz zu zwei isomeren Produkten (Peakflächen-Verhältnis 31 : 69; t_{ret} 8,0 und 8,2 Min.) und (bei 210 nm-Analyse) abgespaltenes Pseudoephedrin (t_{ret} 4,4 Min.) an. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, 20 ml Wasser zugesetzt und anschließend im Vakuum auf ca. 20 ml Gesamtvolumen eingeengt, um das Ethanol zu entfernen. Dem wässrigen Rückstand werden erneut 20 ml Wasser zugesetzt, und es wird erneut eingeengt. Es werden 20 ml Wasser zugegeben und mit 2 x 20 ml Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird durch eine Glasfritte filtriert, um Ungelöstes zu entfernen. Das Filtrat wird im Eisbad gekühlt und durch langsames Zutropfen von 13,4 ml 2N wässrige Salzsäure unter Kontrolle mit einer pH-Elektrode ausgehend von pH 13,3 auf pH 7,5 gestellt, wobei ein zunehmend dicker gelber Feststoffbrei ausfällt. Er wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im HV über Phosphorpentoxid getrocknet. Dieses Rohprodukt (2,25 g, 146% d.Th.) enthält Silicate, die durch die Einwirkung der heißen Natronlauge auf die Kolbenwand entstehen waren. Das Rohprodukt wird mit 125 ml Ethanol versetzt und die Suspension 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ungelöste farblose Rückstand wird mittels Glasfritte abgesaugt und mehrmals mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 1,33 g (2,60 mmol, 87% d.Th.) beige, amorphen festen Schaum, der gemäß HPLC 99 Fl.-%ig ist und aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 33 : 67 besteht. Die 33% Diastereomer entstehen durch Epimerisierung des Stereozentrums α zur Carbonylgruppe während der Amidspaltung. In der wässrigen Mutterlauge der Fällung des Reaktionsprodukts (durch Neutralisation) ist das „falsche“ Diastereomer (Epimerisierungsprodukt) stark angereichert. Dies deutet auf eine gute Reinigungsmöglichkeit des gewünschten Diastereomers durch Umkristallisation aus heißem Wasser hin.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,01 (t, 3H, CH₃CH₂O), 1,17 (m, 1H, CH₂), 1,40 (m, 1H, CH₂), 1,50-1,86 (m, 2H, CH₂), 2,30-2,46 (m, 1H, CHCO₂), 3,21-3,37 (m, 1H, CH₃CH₂O), 3,38-3,54 (m, 1H, CH₃CH₂O), 3,59 und 3,61 (2 x s, leicht verbreitert, 2H, CH₂N), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 4,19 (d, leicht verbreitert, 1H, NH), NCH, 4,29 (d, 1H, OCH₂O), 4,32-4,43 (m, 1H, CHNHArlyl), 4,45 (d, 1H, OCH₂O), 4,47 (m, teilweise verdeckt, 1H, CHOCH₂O), 6,28 und 6,32 (2 x d, 2H, Arom.-H), 6,73 und 6,74 (2 x d, 2H, Arom.-H), 6,96 und 6,98 (2 x d, 2H, Arom.-H), 7,04-7,28 (m, 6H, Arom.-H). HPLC-MS (Quattroultima, TOF, positive ESI): beide Diastereomere (t_{ret} = 10,83 und 11,39 Min.) zeigen m/z = 511 (1 bzw. 2%, M + H⁺), 494 (100%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 30

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5(S)-[(4-fluorophenyl)-5-hydroxy]-pentansäure-[2(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethyl]-N-methylamidJ („Hydroxy-ungeschütztes, Imin-entschütztes Mannich-Produkt“)



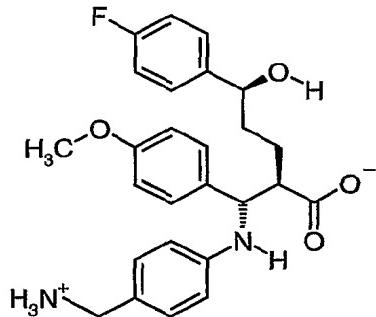
In einem Einhalsrundkolben werden zur Lösung von 800 mg (1,16 mmol) 99 Fl.-%igem THP-geschütztem, Imin-entschütztem Mannich-Produkt (aus Beispiel 24) in 20 ml Methanol 14 mg (0.058 mmol, 5 mol-Äquiv.) Pyridinium-p-toluolsulfonat und 111 mg (0,58 mmol, 50 mol-Äquiv.) p-Toluolsulfonsäure Hydrat gegeben. Nach Stehen der Lösung über Nacht zeigt HPLC (System wie in Beispiel 5; Det. 254 nm) nur geringfügige THP-Abspaltung des Edukts (t_{ret} 13,2 Min.) unter Bildung des Produkts (t_{ret} 10,3 Min.) an. Es werden weitere 111 mg (0,58 mmol, 50 mol-Äquiv.) p-Toluolsulfonsäure Hydrat zugegeben. HPLC-Monitoring zeigt sauberen Reaktionsverlauf mit 25% THP-Abspaltung nach 1 Stunde, 44% nach 4 Stunden und 83% nach 20 Stunden an. Dem Reaktionsgemisch werden 20 ml p-Xylol (Sdp. 138°C) zugesetzt, dann die Lösungsmittel und das gebildete 2-Methoxy-THP (Lit. Sdp. 128-129°C) im Vakuum abdestilliert, zum Schluß bei 40°C, 6 mbar). Der feste Rückstand wird in 20 ml p-Xylol aufgenommen und das Lösungsmittel erneut im Vak. abdestilliert. Der gelbliche Feststoff wird in 20 ml Methanol gelöst und im verschlossenen Kolben 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. HPLC zeigt 93,0 Fl.-% des Produkts und 5,4 Fl.-% des Edukts an. Es werden 20 ml p-Xylol zugefügt, dann die Lösungsmittel und eventuell gebildetes 2-Methoxy-THP im Vakuum abdestilliert. Der gelbliche Feststoff wird in 30 ml Dichlormethan gelöst, mit 2 x 10 ml gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und mit 10 ml Wasser gewaschen. Das Dichlormethan wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhält 649 mg (1,082 mmol, 93% d.Th.) hellbeigen kristallinen Feststoff, der gemäß HPLC zu 95 Fl.-% aus dem Produkt (ca. 616 mg, 1,027 mmol, 89% d.Th.) und zu 5 Fl.-% aus dem Edukt besteht. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Das Produkt zeigt zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens von 2 Rotameren (Verhältnis ca. 5:1). Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet,

- 55 -

Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. $\delta = 0,66$ (*), $0,82$ (#) ($2 \times d$, C-CH₃); $1,56$ - $1,89$ (m, 4H, $2 \times$ CH₂); $2,18$ (m, 1H, CH-C=O); $2,28$ (*), $2,82$ (#) ($2 \times s$, 3H, N-CH₃); $2,31$ (s, 2H, NH₂); $3,24$ (*), $3,32$ (#) ($2 \times m$, 1H, NCH-CH₃); $3,55$ (#), $3,59$ (*) ($2 \times s$, leicht verbreitert, 2H, CH₂NH₂); $3,72$ (*), $3,74$ (#) ($2 \times s$, 3H, OCH₃); $4,12$ (#), $4,83$ (*) ($2 \times$ qui, 1H, CH₂CHOH); $4,34$ (*), $4,42$ (#) ($2 \times d$, 1H, OH); $4,47$ (#), $4,61$ (*) ($2 \times dd$, 1H, CHMe-CHOH); $4,52$ (*), $4,56$ (#) ($2 \times dd$, 1H, CHNHAryl); $5,98$ (d, leicht verbreitert, 1H, NH); $6,42$ (*), $6,44$ (#) ($2 \times d$, 2H, Arom.-H); $6,77$ (d, 2H, Arom.-H); $6,83$ - $7,41$ (m, 13H, Arom.-H). FT-IR (Feststoff): $\nu = 3355$ (breit, Strettschw. O-H, N-H, NH₂), 1613 (C=O Strettschw. des Amids), 1576 (arC-C), 1246 , 1217 , 1027 , 835 , 702 cm⁻¹. HPLC-MS (Quattro Ultima, TOF, positive ESI): Produkt ($t_{\text{ret}} = 10,00$ Min.) zeigt m/z = 600 (100%, M + H⁺), 583 (92%, M + H⁺ - NH₃); Edukt ($t_{\text{ret}} = 12,66$ Min.) zeigt m/z = 684 (65%, M + H⁺), 667 (100%, M + H⁺ - NH₃).

Beispiel 31

2(R)-[(4-Aminomethyl-phenylamino)-(4-methoxy-phenyl)-(S)-methyl]-5-(4-fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäure



In einem Dreihalsbirnenkölbchen mit Rührfisch werden zu 360 mg (0,60 mmol) des Hydroxy-ungeschützten, Imin-entschützten Mannich-Produkts (aus Beispiel 30) 5 ml Ethanol, dann knapp unterhalb des Siedepunkts 5 ml (16,2 mmol, 27 Äquiv.) 3,22 N wässrige Natronlauge gegeben. Die gelbliche, klare Lösung wird zum Rückfluß erhitzt. HPLC-Kontrolle (System wie in Beispiel 5, Det. 254 nm) nach 3 Std. zeigt kein Edukt mehr (t_{ret} 10,5 Min.), 82 Fl.-% der erwarteten Carbonsäure (t_{ret} 6,9 Min.), 14 Fl.-% der epimeren Carbonsäure (t_{ret} 6,5 Min.) und 4 Fl.-% einer Verunreinigung (t_{ret} 13,8 Min.). Bei 210 nm ist abgespaltenes Pseudoephedrin erkennbar (t_{ret} 4,4 Min.). Die abgekühlte Ansatzlösung wird mit 11 ml E-Wasser versetzt und im Vakuum eingeengt, um Ethanol zu entfernen. Es werden erneut 11 ml E-Wasser zugesetzt und wieder im Vakuum eingeengt.

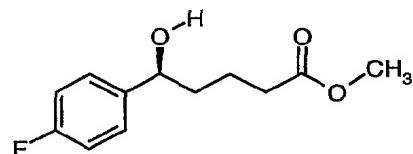
- 56 -

Der ölige Rückstand wird durch Zugabe von E-Wasser in Lösung gebracht, die basische Lösung dann mit 2 x 11 ml Diethylether gewaschen. HPLC der Etherphasen zeigt Pseudoephedrin und allenfalls geringe Spuren des Produkts an. HPLC der wässrigen Phase zeigt in 99,5 Fl.-%iger Reinheit die gewünschte Carbonsäure und ihr Epimer im Verhältnis 87:13 an. Die wässrige Phase wird unter Eisbadkühlung mit ca. 8 ml 2 N Salzsäure von pH 14,1 auf pH 7 bis 8 gestellt (Kontrolle mit Glaselektrode), wobei ab ca. pH 11 ein Öl ausfällt, das unter Zugabe von einem Impfkristall kristallisiert. Der Niederschlag wird noch 30 Min. im Eisbad nachgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum über Sicapent getrocknet. Erhalten werden 173 mg (0,38 mmol, 64 % d.Th.) beiger Feststoff, der gemäß HPLC >99 Fl.-%ig ist und die gewünschte Carbonsäure und ihr Epimer im Verhältnis 92 : 8 enthält. ¹H-NMR- und MS-Daten des Produkts entsprechen denen des Produkts von Beispiel 10.

In der wässrigen Mutterlauge ist das Epimer auf 30 Fl.-% angereichert.

Beispiel 32

5-(4-Fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäuremethylester per asymmetrischer Hydrosilylierung bei einem Substrat zu Ligand – Verhältnis von 200 : 1



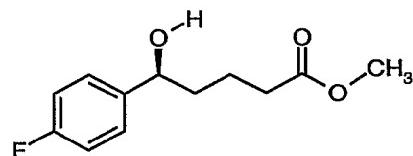
Das kommerzielle Natrium-tert.-butoxid wird im Hochvakuum sublimiert und bis zur kurz darauf erfolgenden Verwendung im Exsiccator unter Argon gelagert. Das eingesetzte Toluol wird über vorgetrocknetem Molsieb (0,4 nm) 5 Min. im Ultraschallbad entgast. Glaskolben werden unter Argonstrom mit Heißluft ausgeheizt. Einwaage der Feststoffe erfolgt unter leichtem Argon-Gegenstrom. Lösungsmittelzugabe und Probenentnahmen erfolgen über ein Septum im Kolben mittels Spritzen/Kanülen, die bis zur Verwendung im Exsiccator über Phosphor-pentoxid aufbewahrt werden.

In einen 25ml-Dreihals-Sulfierkolben mit Rührfisch, Septum, Thermofühler und Stopfen werden 25,8 mg (0,26 mmol) Kupfer(I)chlorid, 25,6 mg (0,26 mmol) Natrium-tert.-butoxid und 27,4 mg (0,0436 mmol) (R)-(+)-BINAP eingewogen. Der Kolben wird unter Argon mittels eines Kältebades (Isopropanol/Trockeneis) auf -50°C gekühlt. Über das Septum werden per Kanüle 12,5 ml entgastes Toluol zugegeben. Nach 15 Min. Rühren bei -50°C wird das Gemisch durch Austausch des Kältebads gegen ein Eisbad auf 0°C erwärmt, ca. 2

Min. gerührt, dann wieder auf –50°C abgekühlt. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt. Dabei entsteht eine fast klare Lösung. In einem separaten Sulfierkolben wird eine Lösung aus 1,97 g (8,70 mmol) 99%igem 5-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-pentansäuremethylester in 5 ml entgastem Toluol hergestellt (Löslichkeit ca. 630 mg / ml). Zur Katalysatorlösung werden bei –50°C langsam 2,8 ml (46,8 mmol, 5,38 Äquiv. bezogen auf den Ketoester) Poly(methylhydrosiloxan) (PMHS) zugetropft. Man erwärmt per Eisbad auf 0°C und tropft die toluolische Lösung des Ketoesters innerhalb 10 Min. zu. Anschließend wird die gelbe Reaktionslösung sofort auf –10°C abgekühlt und weiter bei dieser Temperatur gerührt. Eine HPLC-Probe, die nach 30 Min. Reaktionszeit (d.h. 20 Min. nach Zugabeende) genommen wird, zeigt 77% sauberen Umsatz des Edukts zum Alkohol an. Nach 1 Stunde Reaktionszeit beträgt der Umsatz 97%, nach 2 Stunden werden nur noch weniger als 0,4 Fl.-% Edukt und 96 Fl.-% des Alkohols detektiert. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml eisgekühlte 1%ige Essigsäure gegossen (Becherglas) und 30 Min. kräftig verrührt. Es werden 50 ml Toluol zugegeben, das Eisbad entfernt und eine weitere Stunde bei ca. 20°C kräftig verrührt. Die klare, farblose, wässrige Phase (unten) wird abgetrennt und die hellgelbe, trübe organische Phase (oben) nochmals 1 Stunde mit 50 ml 1%iger wässriger Essigsäure heftig verrührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Filtration und Einengen der organischen Phase im Vakuum, gefolgt vom Trocknen des Rückstands im Hochvakuum ergibt 1,97 g (100% d.Th.) gelbliches Öl. ¹H-NMR entspricht dem des Produkts aus Beispiel 1. Chiralphasen-HPLC (System wie in Beispiel 1) ergab 93% ee des gewünschten (S)-Alkohols.

Beispiel 33

5-(4-Fluor-phenyl)-5(S)-hydroxy-pentansäuremethylester per asymmetrischer Hydrosilylierung bei einem Substrat zu Ligand – Verhältnis von 3660 : 1



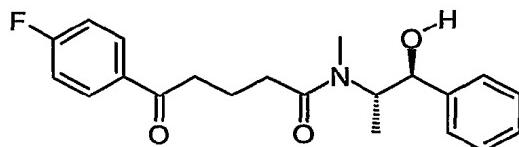
Das kommerzielle Natrium-tert.-butoxid wird im Hochvakuum sublimiert und bis zur kurz darauf erfolgenden Verwendung im Exsiccator unter Argon gelagert. Das eingesetzte Toluol wird über vorgetrocknetem Molsieb (0,4 nm) 5 Min. im Ultraschallbad ent gast. Glaskolben werden unter Argonstrom mit Heißluft ausgeheizt. Einwaage der Feststoffe erfolgt unter leichtem Argon-Gegenstrom. Lösungsmittelzugabe und Probenentnahmen

erfolgen über ein Septum im Kolben mittels Spritzen/Kanülen, die bis zur Verwendung im Exsiccator über Phosphor-pentoxid aufbewahrt werden.

In einen 25ml-Dreihals-Sulfierkolben mit Rührfisch, Septum, Thermofühler und Stopfen werden 25,5 mg (0,258 mmol) Kupfer(I)chlorid und 25,3 mg (0,258 mmol) Natrium-tert.-butoxid eingewogen. Der Kolben wird auf -10°C gekühlt und über das Septum werden per Kanüle 12,5 ml entgastes Toluol zugegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei -10°C wird das Gemisch auf 0°C erwärmt, 2 Min. gerührt und wieder auf -10°C abgekühlt. 1,50 mg (0,0024 mmol) (R)-(+)-BINAP als toluolische Lösung (3,12 ml einer Lösung der Konz. 0,48 mg / ml) werden über das Septum zugegeben und es wird erneut 2 Min. auf 0°C erwärmt und wieder auf -10°C abgekühlt, wobei eine nahezu klare Lösung entsteht. In einem separaten Sulfierkolben wird eine Lösung aus 1,97 g (8,70 mmol) 99%igem 5-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-pentansäuremethylester in 5 ml entgastem Toluol hergestellt (Löslichkeit ca. 630 mg / ml). Zur Katalysatorlösung werden bei -10°C langsam per Spritze 2,8 ml (46,8 mmol, 5,38 Äquiv. bezogen auf den Ketoester) Poly(methylhydrosiloxan) zugetropft. Unmittelbar anschließend wird bei -10°C innerhalb 5 Min. per Spritze die toluolische Eduktlösung zugetropft. Anschließend wird 12 Std. bei -10°C unter Argonatmosphäre gerührt. Eine Probe zeigt im HPLC 97% sauberen Umsatz des Edukts zum Alkohol und nur noch 0,9 Fl.-% Edukt an. Das Reaktionsgemisch wird über einen Faltenfilter auf 100 ml eisgekühlte 1%ige Essigsäure gegossen (Becherglas) und 1 Std. kräftig verrührt. Die klare, farblose, wässrige Phase (unten) wird abgetrennt und die beigefarbene, milchig-trübe organische Phase (oben) nochmals 1 Stunde mit 50 ml 1%iger wässriger Essigsäure heftig verrührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Filtration und Einengen der organischen Phase im Vakuum, gefolgt vom Trocknen des Rückstands im Hochvakuum ergibt 1,96 g (100% d.Th.) gelblichbraunes Öl. ¹H-NMR entspricht dem des Produkts aus Beispiel 1. Chiralphasen-HPLC (System wie in Beispiel 1) ergibt 90% ee des gewünschten (S)-Alkohols.

Beispiel 34

5-(4-Fluoro-phenyl)-5-oxo-pentansäure-[2-(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethy]-N-methylamid



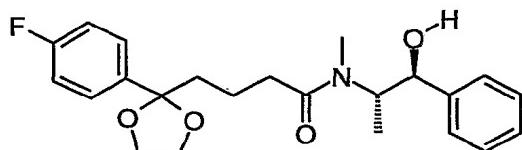
Zu einer Lösung von 42,0 g (0,2 Mol) 5-(4-Fluorphenyl)-5-oxo-pentansäure in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei 0 – 5°C zunächst 30,4 g (0,3 Mol, 1,5 mol-Äquiv.) Triethylamin und dann langsam 21,7 g (0,2 Mol, 1,0 mol-Äquiv.) zugetropft. Anschließend röhrt man noch eine Stunde bei 0 – 5°C nach. Dann trägt man portionsweise 33,0 g (0,2 Mol, 1,0 mol-Äquiv.) (+)-(1S,2S)-Pseudoephedrin ein. Zur Vervollständigung der Umsetzung wird für zwei Stunden bei 20 – 25°C gerührt (DC-Kontrolle: Dichlormethan/Methanol = 9 / 1). Das Lösungsmittel wird weitgehend im Vakuum abdestilliert und man gibt 200 ml Eiswasser zum Rückstand. Das Produkt wird mit Ethylacetat (2 x 250 ml) extrahiert und die organische Phase nacheinander mit jeweils 100 ml 2N Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhält 61,9 g (173 mmol, 86 % d.Th.) eines Öls, das nach einigen Tagen kristallisiert (Smp.: 87 – 88°C).

HPLC-MS [Säule: 20 x 2 mm YMC J'sphere ODS H 80; Eluent: A: 0,5 % Trifluoressigsäure in Wasser, Eluent B: 0,5 % Trifluoressigsäure in Acetonitril, Gradient: T = 0 Min.: 96 % A, T = 2 min.: 95 % B, T = 2,4 Min.: 95 %B, Fluß: 1 ml/Min.; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 220 nm, t_{ret} 1,33 Min.] ergibt eine Reinheit (Flächenprozente) von 94 % (m/z = 358 (100%, M + H⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): Zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens zweier Rotamere (Verhältnis ca. 1,6:1) der Amidfunktion. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = 0,98 (#), 1,10 (*) (2 x d, C-CH₃); 2,0–2,15 und 2,33–2,52 (2 x m, 4H, 2 x CH₂); 2,85 (#), 2,92 (*) (2 x s, 3H, N-CH₃); 2,99–3,13 (m, 2H, CH₂); 4,11 (m, 1H, NCH-CH₃); 4,48 (m, breit, 1H, OH); 4,58 (m, 1H, CH₂CHOH); 7,09–7,42 (m, 7H, Arom.-H); 7,96–8,09 (m, 2H, Arom.-H).

Beispiel 35

4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-[1,3]dioxolan-2-yl]-N[((S)-2-hydroxy-(S)-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-N- methyl-butyr酰胺



- 60 -

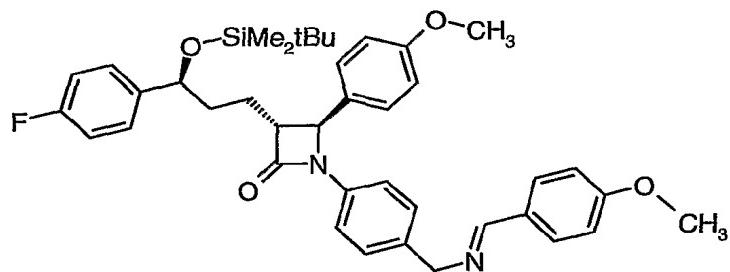
Zu einer Suspension von 10.7 g (30 mmol) 5-(4-Fluoro-phenyl)-5-oxo-pentansäure-[2-(S)-hydroxy-1(S)-methyl-2-phenyl-ethy]-N-methylamid in 100 ml Toluol gibt man 10.2 ml (180 mmol, 6 mol-Äquiv.) Ethylenglykol und 570 mg (3 mmol, 0,1 mol-Äquiv.) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Dann erhitzt man unter Rückfluß für 9 h am Wasserabscheider. Die kalte Reaktionslösung wäscht man mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie (200 g Kiesgel 35–70 µm, Laufmittel: n-Heptan / Ethylacetat = 1 / 1, dann Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 3,3 g (8,2 mmol, 27 % d.Th.) eines Öls.

HPLC-MS [Säule: 20 x 2 mm YMC J'sphere ODS H 80; Eluent: A: 0,5 % Trifluoressigsäure in Wasser, Eluent B: 0,5 % Trifluoressigsäure in Acetonitril, Gradient: T = 0 Min.: 96 % A, T = 2 min.: 95 % B, T = 2,4 Min.: 95 %B, Fluß: 1 ml/Min.; Temp.: 30°C; UV-Detektion bei 220 nm, t_{ret} 1,27 Min.] ergibt eine Reinheit (Flächenprozente) von 95 % (m/z = 402 (100%, M + H⁺).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : Zwei Signalsätze aufgrund des Vorliegens zweier Rotamere (Verhältnis ca. 2:1) der Amidfunktion. Signale des Hauptrotamers werden mit (*) gekennzeichnet, Signale des Nebenrotamers mit (#). Signale ohne Kennzeichnung werden der Überlagerung von Rotameren-Signalen zugeordnet. δ = 1,25 (*), 1,38 (#) (2 x d, C-CH₃); 1,74–2,03 und (m, 4H, 2 x CH₂); 2,81 (*), 2,86 (#) (2 x s, 3H, N-CH₃); 2,74–2,95 (m, 2H, CH₂); 3,55–3,74 (2m, 4H, CH₂); (3,95–4,10 (m, 1H, NCH-CH₃); 4,73 (m, 1H, CH₂CHOH); 7,08–7,35 (m, 7H, Arom.-H); 7,94–8,03 (m, 2H, Arom.-H).

Referenzbeispiel VI

3(R)-[3(S)-(tert-Butyl-dimethyl-silanoyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-1-(4-[(4-methoxybenzyliden)-amino]-methyl)-phenyl)-4(S)-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on



Herstellung einer Referenzprobe des Imin-geschützten β-Lactams aus einer authentischen Probe des freien Amino-β-Lactams .

- 61 -

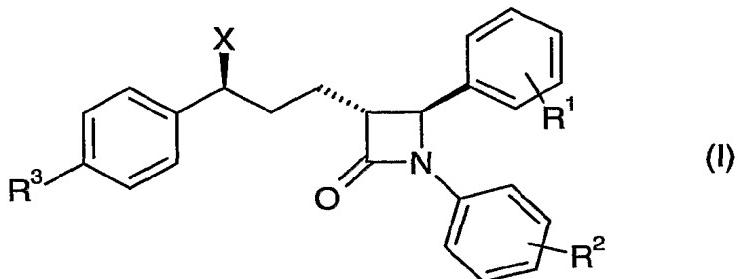
Authentisches 1-(4-Aminomethyl-phenyl)-3(R)-[3(S)-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-4(S)-(4-methoxy-phenyl)-azetidin-2-on wird gemäß WO 02/50027 hergestellt.

In einem Rundkolben mit Magnetrührer, Destillationsbrücke, Tropftrichter und Thermometer werden unter Stickstoff zur Lösung von 827 mg (1,45 mmol) 96%igem authentischem Amino- β -lactam in 6 ml Toluol 200 μ l (1,61 mmol) p-Anisaldehyd (Fluka) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem Ölbad auf 50°C erhitzt. Bereits während der Aufheizphase scheidet sich Kondensat an der Kolbenwand ab. Der Druck wird auf 90 mbar reduziert, so dass Toluol ständig abdestilliert und durch zutropfendes Toluol aus dem Tropftrichter ersetzt wird. HPLC-Kontrolle zeigt nahezu quantitativen Umsatz nach 15 Min. an. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und restliches Toluol im HV entfernt. Ausbeute: 980 mg (1,47 mmol, 100% d.Th.) gelbliches, zähes Öl.

1 H-NMR, MS und HPLC-Retentionszeit sind identisch mit dem des Produkts aus Beispiel 15.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Diphenyl-azetidinon-Derivaten der allgemeinen Formel (I) oder in den Substituenten X, R¹ und/oder R² geschützten Formen,



in der die Symbole, Substituenten und Indices folgende Bedeutung haben,

X = H, OH

R¹ = OH, OCH₃

R² = F, CH₂CH₃, CH₂NHR⁴

R³ = H, F

R⁴ = H, CO-(CH₂-)_nCO-R⁵, CO-(CH₂-)_nNHR⁶

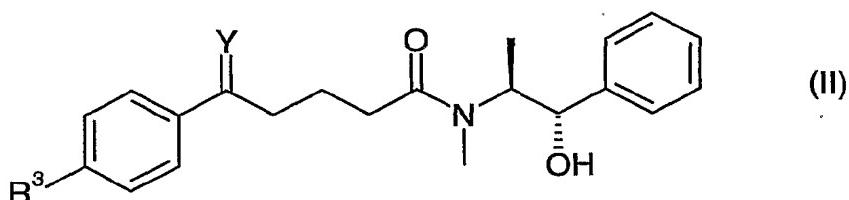
n = ganze Zahlen von 4 bis 16

R⁵ = OH, NH-CH₂-[CH(OH)-]_mCH₂OH

R⁶ = H, CO-[CH(OH)-]_mCH₂OH

m = ganze Zahlen von 1 bis 5

bei dem Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

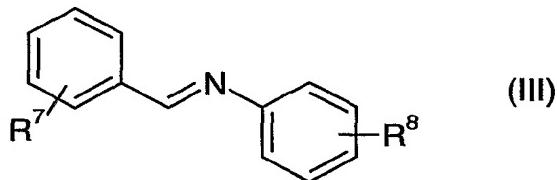


mit der Bedeutung von Y = H, H; H, OH; H, OAc; H, OSi(Alkyl)_o(Aryl)_p mit o, p = 0, 1, 2 oder 3 und o + p = 3; H, OTHP; H, OC(Aryl)₃; H, OCH₂OAlkyl; H,

- 63 -

OCH(OAlkyl)CH₃; H, OAlkyl; H, OCH₂Aryl; OAlkyl, OAlkyl; cyclisches Ketal wie O-(CH₂)_q-O mit q = 2 oder 3

mit Iminen der allgemeinen Formel (III)



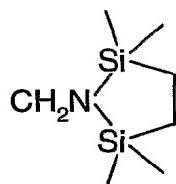
mit

R⁷ = R¹ und zusätzlich OSchutzgruppe

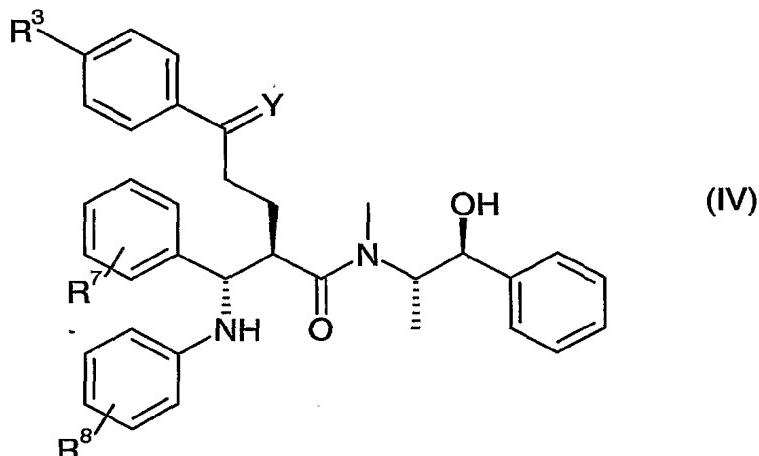
R⁸ = R², CH₂N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO₂CH₂(C₆H₅),

CH₂N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO₂tert.Butyl,

CH₂N=CH(C₆H₅), CH₂N=CH(C₆H₄-pOCH₃), CH₂N=CH[C₆H₄(R⁴)] und

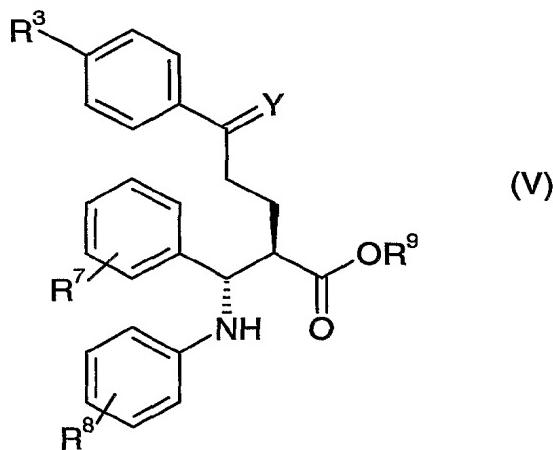


umgesetzt werden, wobei Zwischenprodukte der allgemeinen Formel (IV)



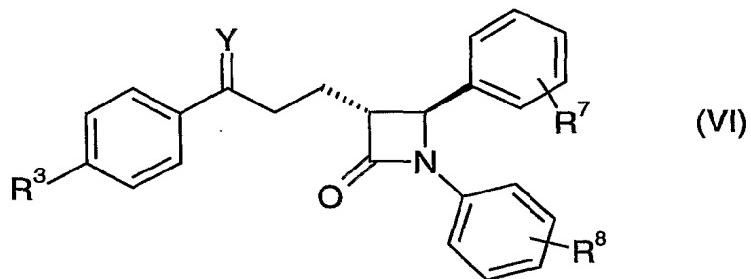
entstehen, wonach diese Aminoamide der allgemeinen Formel (IV) gegebenenfalls in Ester, gemischte Anhydride oder Aktivester der allgemeinen Formel (V) umgewandelt werden,

- 64 -

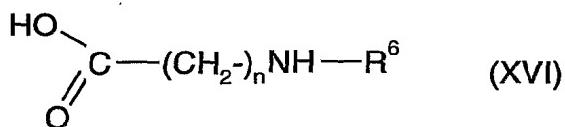
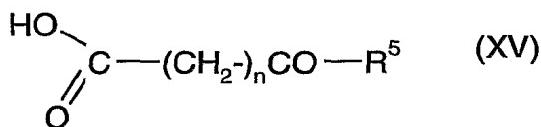


wobei zwischenzeitlich die Stufe der Carbonsäure mit R⁹ = H entstehen kann, und wobei

R⁹ = (C₁-C₄)-Alkyl, CO(C₁-C₄)-Alkyl, COO(C₁-C₄)-Alkyl, SO₂Aryl bedeutet, und wonach anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder gegebenenfalls (V) zum Lactam der allgemeinen Formel (VI) cyclisiert werden,



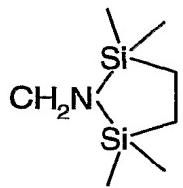
und gegebenenfalls abschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) entschützt und/oder als Amine der allgemeinen Formel (VI), in denen R⁸ nach der Entschützung R² und zwar CH₂NHR⁴ mit R⁴ = H bedeutet, mit Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) oder (XVI)



zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in denen $Y = H, OH$ bedeutet, aus den Vorstufen 5-Phenyl-5-oxo-pentansäure oder dessen Methylester und der daraus entstehenden 5-Phenyl-5-hydroxy-pentansäure oder dessen Methylester durch abschließende Umsetzung mit (+)-(1S, 2S)-Pseudoephedrin (X) erzeugt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass in den allgemeinen Formeln (II), (IV) und gegebenenfalls (V) die Hydroxygruppe im Substituenten Y ungeschützt ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Schutzgruppenreste für zu schützende Hydroxygruppen $OAc, OSi(Alkyl)_o(Aryl)_p$ mit $o,p = 0, 1, 2$ oder 3 und $o + p = 3, OTHP, OC(Aryl)_3, OCH_2OAlkyl$ oder $OCH(OAlkyl)CH_3$ vorliegen.
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung der Keto- zur Hydroxygruppe in der Reaktionsfolge zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit $Y = H, OH$ durch ein chirales Reduktionsmittel aus der Gruppe (R)-Methyl-CBS-katalysierte Reduktion, Ru(II)-katalysierte asymmetrische Hydrierung und chiral-komplexierte Cu(I)-hydrid katalysierte enantioselektive Hydrosilylierung bewirkt wird.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel (II) in der $R^3 = H, F$ und $Y = H, H; H, OH; H, OAc; H, OSi(Alkyl)_o(Aryl)_p$ mit $o, p = 0, 1, 2$ oder 3 und $o + p = 3; H, OTHP; H, OC(Aryl)_3; H, OCH_2OAlkyl; H, OCH(OAlkyl)CH_3; H, OAlkyl; H, OCH_2Aryl; OAlkyl, OAlkyl$; cyclisches Ketal wie $O-(CH_2)_q-O$ mit $q = 2$ oder 3 bedeuten.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in der $R^3 = H, F, R^7 = OH$ oder OCH_3 und gegebenenfalls zusätzlich eine Schutzgruppe, $R^8 = F, CH_2CH_3, CH_2NHR^4$ mit $R^4 = H, CO-(CH_2)_nCO-R^5$ oder $CO-(CH_2)_nNHR^6, R^5 = OH, NH-CH_2-[CH(OH)-]_mCH_2OH, R^6 = H, CO-[CH(OH)-]_mCH_2OH$, $n = \text{ganze Zahlen von } 4 \text{ bis } 16$ und $m = \text{ganze Zahlen von } 1 \text{ bis } 5$;
 $CH_2N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO_2CH_2(C_6H_5), CH_2N[Si(Alkyl)_o(Aryl)_p]CO_2\text{tert.Butyl}, CH_2N=CH(C_6H_5), CH_2N=CH(C_6H_4-pOCH_3), CH_2N=CH[C_6H_4(R^4)]$ oder

- 66 -



und Y = H, H; H, OH; H, OAc; H, OSi(Alkyl)_o(Aryl)_p mit o, p = 0, 1, 2 oder 3 und
o + p = 3; H, OTHP; H, OC(Aryl)₃; H, OCH₂OAlkyl; H, OCH(OAlkyl)CH₃; H,
OAlkyl; H, OCH₂Aryl; OAlkyl, OAlkyl; cyclisches Ketal wie O-(CH₂)_q-O mit q =
2 oder 3 bedeuten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/08 C07C235/34 C07C233/20 C07F7/02 C07C237/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the file as searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 524 595 A (SCHERING CORPORATION) 27 January 1993 (1993-01-27) cited in the application page 12 - page 16 -----	1-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

"Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance to the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance to the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2005

Date of mailing of the international search report

06.10.2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Jong, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP/ 005/005497

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0524595	A	27-01-1993	AT	158789 T		15-10-1997
			AU	658441 B2		13-04-1995
			AU	2398092 A		23-02-1993
			BG	61118 B2		29-11-1996
			CA	2114007 A1		04-02-1993
			CN	1069024 A		17-02-1993
			CZ	9400142 A3		13-07-1994
			DE	69222532 D1		06-11-1997
			DE	69222532 T2		26-02-1998
			EE	9400342 A		15-04-1996
			EP	0596015 A1		11-05-1994
			ES	2107548 T3		01-12-1997
			FI	940296 A		21-01-1994
			HU	67341 A2		28-03-1995
			IE	922374 A1		27-01-1993
			JP	2525125 B2		14-08-1996
			JP	6508637 T		29-09-1994
			MX	9204327 A1		29-07-1994
			NO	940221 A		21-01-1994
			NZ	243669 A		22-12-1994
			OA	9878 A		15-09-1994
			SK	7994 A3		06-07-1994
			WO	9302048 A1		04-02-1993
			US	5306817 A		26-04-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005497

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES	IPK 7 C07D205/08 C07C235/34 C07C233/20 C07F7/02 C07C237/20
--	--

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D C07C C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 524 595 A (SCHERING CORPORATION) 27. Januar 1993 (1993-01-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 12 - Seite 16 -----	1-7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
 "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

8. August 2005

06 OKT. 2005

Names und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Jong, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/005497

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0524595	A	27-01-1993		AT 158789 T		15-10-1997
				AU 658441 B2		13-04-1995
				AU 2398092 A		23-02-1993
				BG 61118 B2		29-11-1996
				CA 2114007 A1		04-02-1993
				CN 1069024 A		17-02-1993
				CZ 9400142 A3		13-07-1994
				DE 69222532 D1		06-11-1997
				DE 69222532 T2		26-02-1998
				EE 9400342 A		15-04-1996
				EP 0524595 A1		27-01-1993
				EP 0596015 A1		11-05-1994
				ES 2107548 T3		01-12-1997
				FI 940296 A		21-01-1994
				HU 67341 A2		28-03-1995
				IE 922374 A1		27-01-1993
				JP 2525125 B2		14-08-1996
				JP 6508637 T		29-09-1994
				MX 9204327 A1		29-07-1994
				NO 940221 A		21-01-1994
				NZ 243669 A		22-12-1994
				OA 9878 A		15-09-1994
				SK 7994 A3		06-07-1994
				WO 9302048 A1		04-02-1993
				US 6093812 A		25-07-2000
				US 5561227 A		01-10-1996
				US 5688785 A		18-11-1997
				US 5688787 A		18-11-1997
				US 5306817 A		26-04-1994
				ZA 9205487 A		31-03-1993